Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Abteilung für Endokrinologie
Leiter: Prof.Dr.K.Schöffling

TAGESPROFILE VON BLUTZUCKER, INSULIN, FREIEN FETTSÄUREN, CHOLESTERIN UND TRIGLYZERIDEN IM SERUM, BLUTLAKTAT UND SERUMWACHSTUMSHORMON BEI ERWACHSENENDIABETIKERN UNTER BEHANDLUNG MIT DEM PYRAZOLDERIVAT Ro 8-9058

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Wolfgang Pünchera
aus Berlin

Frankfurt am Main, 1983

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Abteilung für Endokrinologie
Leiter: Prof.Dr.K.Schöffling

TAGESPROFILE VON BLUTZUCKER, INSULIN, FREIEN FETTSÄUREN, CHOLESTERIN UND TRIGLYZERIDEN IM SERUM, BLUTLAKTAT UND SERUMWACHSTUMSHORMON BEI ERWACHSENENDIABETIKERN UNTER BEHANDLUNG MIT DEM PYRAZOLDERIVAT Ro 8-9058

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Wolfgang Pünchera
aus Berlin

Frankfurt am Main, 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H.J. Müller

Referent: Prof. Dr. K. Schöffling

Korreferent: Prof. Dr. L. Träger

Tag der mündlichen Prüfung: 9. September 1983

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	PHARMAKOLOGISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN	6
3.	FRAGESTELLUNG	23
4.	METHODIK	24
4.1.	Versuchsanordnung	24
4.2.	Blutzuckerbestimmung	26
4.3.	Radioimmunologische Bestimmung des Seruminsulinspiegels	27
4.4.	Bestimmung der unveresterten Fettsäuren im Blut	28
4.5.	Enzymatische Laktatbestimmung	29
4.6.	Bestimmung des Wachstumshormones im Blut	30
4.7.	Bestimmung des Cholesterins und der Triglyzeride	31
4.8.	Statistische Auswertung der Daten	32
5.	ERGEBNISSE	33
5.1.	Tagesprofile von Erwachsenendiabetikern ohne Medikamenteneinnahme, unter Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro 8-9058 oder Glibornurid bei standardisierter Diät	33
5.2.	Tagesprofile von Erwachsenendiabetikern unter Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro 8-9058 im Vergleich zur Behandlung mit Glibornurid bei standardisierter Diät	37
5.3.	Tagesprofile von Erwachsenendiabetikern unter Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro 8-9058, mit Glibornurid und mit der Kombination beider Substanzen.	39
6.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	42
7.	DISKUSSION	43
8.	ZUSAMMENFASSUNG	49
9.	TABELLARISCHER ANHANG Abbildungen Tabellen	
10.	LITERATURVERZEICHNIS	

Abkürzungsverzeichnis

Acetyl-CoA	- Acetyl-Coenzym A
BZ	- Blutglukose
Cyclo-AMP	- Adenosin-3',5'-monophosphat
IRI	- Immunoreaktives Insulin
MPC	- Methylpyrazolcarbonsäure
m-RNS	- messenger Ribonucleinsäuren
NA	- Nikotinsäure
$NADPH_2$	- Nikotinamidadenindinucleotidphosphat,
NEFA	- Nichtveresterte Fettsäuren
STH	- Somatotropes Hormon

1. EINLEITUNG

Für die Therapie der 'klassischen Stoffwechselkrankheit' Diabetes mellitus ist es entscheidend, ob eine absolute oder eine relative Inselzellinsuffizienz vorliegt. Ist im ersten (selteneren) Fall die Therapie bestimmt durch die Notwendigkeit der Insulinsubstitution, so bieten sich im zweiten Fall verschiedene therapeutische Möglichkeine an, um die hier meist gleichzeitig vorhandenen Defekte in Sekretion und peripherer Wirkung des Insulins zu behandeln.
Im Prinzip gibt es hier drei verschiedene therapeutische Zugänge:

1. deutliche Reduktion der durch die Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate (und damit ebenso deutliche Reduzierung des Insulinbedarfs) durch konsequente Diät;
2. Substitution des nicht zur Verfügung stehenden endogenen Insulins durch Injektion;
3. Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch auf unterschiedliche Art und Weise in den Stoffwechsel eingreifende orale Antidiabetika.

Es gibt kaum ein internistisches Lehrbuch oder eine Veröffentlichung zur Diabetestherapie, worin nicht auf das 'Primat der Diät' hingewiesen wird (z.B. FÜSGEN & SUMMA, 1980; HASLBECK, 1980; SIEGENTHALER, 1979; VOSSSCHULTE et al., 1981; FORTH et al., 1980; KÜHN & SCHIRMEISTER, 1982; BIBERGEIL, 1978). Bei deren perfekter Beachtung können theoretisch die Hälfte oder mehr der Diabetes-Erkrankten durch Gewichtsreduktion und Diät alleine erfolgreich behandelt werden (z.B. SIEGENTHALER, 1979; BIBERGEIL, 1978). Hingegen wird geschätzt, daß in der Praxis lediglich 20 % der Diabetiker rein diätetisch erfolgreich behandelt werden können (STANDL & MEHNERT, 1980). Dabei mögen eine Vielzahl von Gründen für diese Diskrepanz zwischen Theo-

rie und Praxis verantwortlich sein: von mangelnder Aufklärung bis zu bewußter Ablehnung einer Nahrungskontrolle durch den Patienten - nicht selten wird den meist älteren Patienten auch durch ihre Umwelt (z.B. bei nicht auf Diät eingestellter Küche des Altenheims) erschwert, die Diätregeln einzuhalten.

Da eine orale Applikation von Insulin unmöglich ist, weil es im Magen-Darm-Trakt zerstört wird, ist auch die Insulinsubstitution von vornherein nicht unproblematisch: von vielen Patienten werden die regelmäßigen Injektionen als belastend erlebt, für manche Patienten sind sie ohne fremde Hilfe gar nicht möglich. Darüber hinaus können durch die Injektionen Immunprobleme in Form von Insulinallergien und Lipodystrophien auftreten (wenn auch zunehmend seltener durch hochgereinigte Präparate - vgl. FEDERLIN, 1979; SAUER, 1980; PETRIDES et al., 1981). Die Wirkung des Insulins kann durch eine von solchen Immunreaktionen hervorgerufene Insulinresistenz oder durch eine Insulin-Insensivität adipöser Diabetiker stark vermindert werden (STANDL & MEHNERT, 1980). Desweiteren besteht bei der Insulintherapie immer die Gefahr - letztlich auch letal endender - Hypoglykämien, zumal die Pharmokokinetik subkutan injizierten Insulins zu einem großen Teil noch unbekannt ist (vermutlich wird ein großer Anteil des Insulins schon enzymatisch abgebaut, bevor es überhaupt in die Zirkulation gelangt, und die Absorption kann sich erheblich verändern durch den Einfluß von Muskelarbeit und Hauttemperaturveränderungen (BERGER et al., 1979; CÜPPERS et al., 1979; JÖRGENS et al., 1979).

Wegen dieser Probleme einer Therapie des Diabetes mellitus durch Diät und Insulinsubstitution gab und gibt es immer wieder Versuche, eine orale Therapie zu finden, mit der sich die Stoffwechselstörung möglichst günstig beeinflussen läßt. Tatsächlich sind bereits recht früh-

zeitig antidiabetisch wirkende Substanzen gefunden worden: WATANABE entdeckte 1918 im Tierversuch, daß Guanidin den Blutzucker zu senken vermag (FINCK, 1979), und RUIZ und Mitarbeiter beobachteten 1930, ebenfalls im Tierversuch und eher zufällig, Blutzuckersenkungen nach Gabe eines Sulfonamids (HAUPT, 1977). Nach langen Phasen der Vergessenheit wurden aus beiden Substanzklassen Medikamente entwickelt und Mitte der 50er Jahre in die Therapie eingeführt. Der Wirkungsmechanismus ist bei den Medikamenten aus beiden Substanzklassen noch nicht bis ins letzte geklärt. Es gibt jedoch relativ genaue Vorstellungen darüber, daß durch die Sulfonylharnstoffe eine vermehrte Freisetzung des Insulins im Pankreas hervorgerufen wird und daß die Wirksamkeit dieses Insulins durch extrapankreatische Effekte der Sulfonylharnstoffe erhöht wird (SCHÖFFLING, 1980; BEYER et al., 1972 a - d; BACHMANN, 1981). Für die Biguanide wird dagegen angenommen, daß sie rein extrapankreatisch von Veränderungen an der Mitochondrienmembran ausgehend über verschiedene nachfolgende Mechanismen den Blutzucker senken (SCHÄFER, 1980; WICKLMAYR et al., 1980). Es wird geschätzt, daß etwa 40 - 60 % der Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus mit einem der oralen Antidiabetika oder mit einer Kombination mehrerer behandelt werden (HASLBECK, 1980). Die Therapie mit diesen oralen Antidiabetika ist jedoch schon alleine durch die Möglichkeit bedrohlicher Nebenwirkungen begrenzt. Der Einsatz der Biguanide ist außerordentlich stark zurückgegangen, weil sie zu einer mit hoher Letalität belasteten Laktazidose führen können: 2 Biguanidpräparate wurden in der Bundesrepublik 1978 wegen dieser Gefahr verboten.
Die Sulfonylharnstoffe, die seitdem die Basis der oralen Diabetestherapie bilden, bergen in nicht geringem Maß die Gefahr, zu protrahierten Hypoglykämien zu führen. Sulfonylharnstoffe als auch Biguanide sollen zudem nach der amerikanischen UGDP-Studie (CORNFIELD, 1971; GOLDNER

et al., 1971) für ein gehäuftes Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen verantwortlich sein. Diese Studie ist zwar heftig kritisiert worden (z.B. FEINSTEIN, 1976), hat aber trotzdem zu einer vorsichtigeren Anwendung geführt. Zusammen mit der Möglichkeit der genannten bedrohlichen Nebenwirkungen ergab sich daraus eine umfangreiche Liste von Kontraindikationen (Arzneimittelkommission, 1977), die den therapeutischen Einsatz der existierenden oralen Antidiabetika stark limitiert.
Da es aber nach wie vor wünschenswert ist, eine Alternative zur Insulinsubstitution zu haben, die nicht so oft versagt wie die rein diätetische Behandlung, wird weiterhin nach einem oralen Antidiabetikum aus anderen Stoffgruppen gesucht werden müssen.
So ist beispielsweise versucht worden, durch Enzyminhibitoren die Resorption der aufgenommenen Kohlenhydrate im Darm zu hemmen bzw. zu verzögern, um damit zu einem verzögerten Anstieg und flacheren Verlauf der Blutglukosekurve zu gelangen (SUSANTO, 1976; ELZE, 1977; SCHÖFFLING, 1980; CASPARY, 1982; PETZOLDT et al., 1982). Die grundsätzliche Wirksamkeit dieses Prinzips ist gesichert, in der Praxis ergeben sich jedoch Probleme durch die ungenügende Compliance der Patienten, die die unangenehmen Nebenwirkungen (u.a. Meteorismus, Flatulenz, Durchfälle) nicht tolerieren wollen.

Es läßt sich ein weiterer Zugang mit einem oralen Therapeutikum zur entgleisten Stoffwechsellage des Diabetes mellitus denken. Da es enge, unabhängige und umkehrbare Beziehungen zwischen Glukose- und Lipidstoffwechsel gibt, liegt die Überlegung nahe, ob durch eine Senkung der basalen Lipolyserate nicht eine Verbesserung der Glukoseutilisation erreicht werden kann. Es bieten sich dabei als lipolysehemmende Substanzen einerseits Nikotinsäure und andererseits Pyrazolderivate an.

In der vorliegenden Arbeit wird das wenig bekannte Pyrazolderivat Diphenylpyrollinpyrazolcarbonsäureamid (Ro 8-9058) behandelt; im Tierversuch konnte bereits eine ausgeprägte lipolysehemmende Wirkung mit dieser Substanz festgestellt werden.

2. PHARMAKOLOGISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN

(1) Insulin

Im Kohlenhydratstoffwechsel wird die katabole Richtung durch mehrere Hormone geregelt (Glucagon, Katecholamine), die anabole Richtung wird dagegen nur durch Insulin gesteuert. Dies bedeutet, daß es für Insulin keinen Ersatz gibt. Insulin steuert jedoch nicht nur den Kohlenhydratstoffwechsel, - auf dessen Störung sich früher die Betrachtung des Diabetes mellitus fixierte (PETRIDES et al., 1981) - sondern beeinflußt ebenfalls den Fett- und Eiweißstoffwechsel.

Wirksam wird Insulin, indem es eine spezifische Bindung mit Rezeptoren an der Zellmembran eingeht, darüber hinaus wird vermutet, daß es auch in die Zelle eintritt und an intrazellulären Membranen gebunden wird (BIBERGEIL, 1978; SIEGENTHALER, 1979; PETRIDES et al.,1981; HEPP, 1980; HEPP, 1981).
Einerseits bewirkt Insulin eine Erhöhung des intrazellulären Substratangebotes für die Energiespeicherung, indem es die Permeabilität der Zellmembran für verschiedene Monosaccharide, Aminosäuren und Fettsäuren erhöht. Andererseits steigert es die Enzymaktivität für die Synthese von energiespeicherndem Glykogen, Triglyzeriden und Proteinen.

Im Kohlenhydratstoffwechsel wird die Aufnahme von Glukose in die Muskelzellen und die Fettzellen durch Insulin stark beschleunigt, gleichzeitig wird die Glykogen-Synthese in der Leber und im Muskel gefördert.
Ebenso wird der Aminosäurentransport gefördert, und zwar unabhängig vom Glukose-Transport. Dies alleine führt schon zu einer Steigerung der Proteinsynthese; unabhängig von der (durch Insulin erhöhten) Aminosäure-Konzentration in der Zelle steigt durch Insulin außerdem die Leistungs-

fähigkeit der Ribosomen zur Proteinsynthese (SIEGENTHALER, 1979). Auch die Wirkung des Insulins auf den Lipidstoffwechsel ist zunächst unabhängig von der Glukosezufuhr. Insulin senkt die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum (wobei diese Reaktion noch rascher auftritt als die Abnahme der Blutglukose-Werte (SIEGENTHALER, 1979)) und stimuliert die Liponeogenese in Leber und Fettgewebe durch ein vermehrtes $NADPH_2$-Angebot (als Folge der ebenfalls vom Insulin reduzierten Stimulierung des Pentosephosphatzyklus) und durch eine Erhöhung der Aktivität verschiedener Enzyme. Weiterhin hemmt Insulin die Lipolyse durch Inaktivierung der Lipase.
Entfällt diese Hemmung der Lipolyse im Insulinmangel, so steigt die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum. Durch dieses vermehrte Angebot der freien Fettsäuren nimmt in der Leber die Bildung von Ketonkörpern stark zu, so daß eine Ketoazidose entsteht. Die freien Fettsäuren und die Ketonkörper hemmen nun den Glukosetransport in Muskulatur und Fettgewebe, es folgt eine periphere Insulinresistenz, so daß der Stoffwechsel (z.B. im ketoazidotischen Koma) nur noch durch hohe Dosen von Insulin wieder normalisiert werden kann.

Beim Diabetiker liegen, falls nicht das Bild vereinfacht wird, weil seine Inselzellen absolut insuffizient oder gar völlig zerstört sind, vermutlich mehrere pathophysiologische Mechanismen vor : vor allem können eine Verzögerung der initialen Insulinsekretion und eine Diskrepanz zwischen dem ausgeschütteten Insulin und seiner peripheren Wirkung (BEYER, 1973) bedingt durch einen Verlust an Rezeptorkapazität bei den Zielorganen angenommen werden; möglich ist auch die Sekretion eines in seiner Primärstruktur fehlerhaften Insulins oder eine Störung der zellulären Insulinwirkung durch den Einfluß verschiedener Metaboliten auf den Zellstoffwechsel (s.o., HEPP, 1980; HEPP, 1981). Für orale Antidiabetika sind damit verschiedene Ansatzpunkte gegeben.

(2) Sulfonylharnstoffderivate

Die bei weitem wichtigste Gruppe der oralen Antidiabetika stellen die Sulfonylharnstoffderivate dar, die hauptsächlich die Insulinsekretion steigern. Sie sind abgeleitet vom Sulfonamid und besitzen folgende Grundstruktur:

$$R_1 - SO - NH - CO - NH - R_2$$

Die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonamidderivate ist zunächst als eher unerwünschte Nebenwirkung festgestellt worden : bei dem Einsatz von Sulfonamiden zur Therapie von Infektionskrankheiten während der Kriegsjahre kam es mehrmals zu tödlichen Hypoglykämien (STEINLE, 1976); sie wurden von LOUBARTIERES (1946) untersucht. FRANKE und FUCHS (1955) stellten bei der Prüfung der bakteriostatischen Wirkung eines neuen Sulfonamids bei einem Selbstversuch von FUCHS typische hypoglykämische Symptome fest.

Bereits LOUBARTIERES (1946) führte den blutzuckersenkenden Effekt der Sulfonamide auf eine ß-zytotrope Eigenschaft zurück. Dies kann heute als erwiesen angesehen werden. Die Wirkung der Sulfonamide bzw. der Sulfonylharnstoffderivate steht zunächst in einer direkten Beziehung zur Menge der intakten ß-Zellen und ihrem Insulingehalt (HAUPT, 1977). Der Einfluß der Sulfonylharnstoffderivate muß jedoch auf die Sekretion des in den granulären Speichern vorhandenen Insulins eingegrenzt werden, die Insulinsynthese scheint von ihnen nicht wesentlich berührt (STEINLE, 1976; FINCK, 1979 - dies kann sich jedoch bei den verschiedenen Sulfonylharnstoffderivat-Präparaten unterschiedlich darstellen, vgl. BEYER et al., 1972; HAUPT, 1977; HAPP et al., 1973; HAUPT et al.,1974). Dies hat zur Folge, daß bei chronischer Gabe von Sulfonylharnstoffderivaten die Insulinsekretion durch Erschöpfung der Speicher abnimmt, und damit auch der Insulinspiegel im Blut sinkt (BEYER et al., 1972; BACHMANN,1981).

Trotzdem läßt sich gerade bei der längerdauernden Gabe von Sulfonylharnstoffderivaten keine Abnahme, sondern eher eine Steigerung der Glukosetoleranz finden (BEYER et al., 1972; FELDMANN & LEBOVITZ, 1969; LEBOVITZ & FEINGLOS, 1978) : ein Nachweis für zusätzliche extrapankreatische Effekte. Diese extrapankreatischen Effekte sind recht unterschiedlich bewertet worden. PETRIDES et al. (1981) stufen sie als "kaum von Bedeutung" ein, häufig werden sie als von untergeordneter Bedeutung angesehen. Mittlerweile häufen sich Stimmen, die für eine entgegengesetzte Bewertung plädieren : BACHMANN (1982) und TRAUMANN et al. (1982) sprechen sich für eine Gabe von Sulfonylharnstoffderivaten auch bei absoluter Inselzellinsuffizienz in Kombination mit Insulininjektionen aus. Die Insulindosis könne dadurch oft drastisch verringert werden und bei vielen Patienten genüge nun eine einmalige Insulininjektion täglich; vor allem für ältere Diabetiker sei dies ein wichtiger Schritt zu mehr Sicherheit in der Diabetesführung (TRAUMANN et al., 1982). Diese Wirkung wird hervorgerufen durch eine deutliche Erhöhung der Zahl der Insulinrezeptoren unter der Gabe von Sulfonylharnstoffderivaten bei den meist übergewichtigen Erwachsenendiabetikern. Darüber hinaus muß als extrapankreatischer Effekt der Sulfonylharnstoffe eine ausgeprägte antilipolytische Wirkung beachtet werden (BEYER et al.,1972). Ob die Vermehrung der Insulinrezeptoren direkt von den Sulfonylharnstoffderivaten beeinflußt wird oder ob sie durch den antilipolytischen Effekt vermittelt wird, ist noch ungeklärt. Es wird ein Abfall der nicht veresterten Fettsäuren und von Glycerin beobachtet.

Mittlerweile gibt es bereits seit vielen Jahren eine zweite Generation von Sulfonylharnstoffderivaten, deren wichtigster Vertreter das Glibenclamid gegenüber dem Tolbutamid als erstem und bedeutendstem Medikament der ersten Generation ist. Über die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Präparate wird noch gestritten. So

gibt es auch noch unterschiedliche Äußerungen darüber, ob die verschiedenen Präparate die Insulinsekretion unterschiedlich stimulieren und damit zu unterschiedlichen Blutzuckertagesprofilen führen oder nicht (PETRIDES et al., 1981; HAUPT, 1977; HAPP et al., 1973; HAUPT et al., 1974).

Die Anwendung der Sulfonylharnstoffderivate ist nicht frei von Problemen : am schwerwiegendsten stellt sich die Gefahr von u.U. tödlichen Hypoglykämien dar. Solche Hypoglykämien sind zwar selten (nach BERGER (1971) bei 1 % aller mit Sulfonylharnstoffderivaten Behandelten während 2 bis 3 Jahren), aber bei verschiedenen Risikofaktoren wie z.B. ungenügende Ernährung wie bei älteren, alleinstehenden Diabetikern oder bei Alkoholismus, besteht besondere Gefahr (HASLBECK, 1980).
Da es sich bei den meisten Patienten, die mit Sulfonylharnstoffderivaten behandelt werden, um ältere Menschen handelt, die häufig für eine ganze Reihe mehr oder weniger altersbedingter anderer Erkrankungen medikamentös versorgt werden müssen (FÜSGEN & SUMMA, 1980), sind auch die Wechselwirkungen anderer Medikamente mit den Sulfonylharnstoffderivaten problematisch. Dies ist besonders wichtig, weil Sulfonylharnstoffderivate unter Umständen zu Interferenzen mit anderen Arzneimitteln führen können. KOLENDA et al. (1979) zählen Tolbutamid "zu den Pharmaka mit den meisten beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen" - HASLBECK (1980) vermutet dagegen, daß den pharmakologischen Wechselwirkungen bei den niedrig dosierten Sulfonylharnstoffen keine wesentliche praktische Bedeutung zukommt.
Zumindest unliebsam ist auch, daß sich eigentlich bereits beim Beginn der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen voraussagen läßt, daß diese Therapie irgendwann wegen ungenügender Effekte abgebrochen werden muß. Die Angaben über die jährliche Quote des sogenannten 'Sekundärversagens' der Sulfonylharnstoffderivate schwanken zwar stark, können

jedoch wahrscheinlich mit etwa 10 % pro Jahr beziffert werden (HASLBECK, 1980; PETRIDES et al., 1981; FINCK, 1979; HAUPT, 1977). Nach KÜHN & SCHIRMEISTER (1982) ist die zeitliche Anwendung der Sulfonylharnstoffderivate normalerweise auf höchstens 10 Jahre begrenzt, HASLBECK (1980) nennt als mittlere Diabetesdauer bis zur Notwendigkeit der Umstellung auf Insulin 9 Jahre. Es ist allerdings fraglich, ob dieses Sekundärversagen nur und direkt den pharmakologischen Eigenschaften der Sulfonylharnstoffderivate zugeschrieben werden sollte : höchstwahrscheinlich ist das Übergewicht, also ein Diätversagen, als auslösender Hauptfaktor anzusehen (FINCK, 1979; HAUPT, 1977). Die Hoffnung, daß sich eine große Zahl der Patienten mit einem Sekundärversagen der Sulfonylharnstoffderivate erfolgreich mit einem Präparat der zweiten Generation der Sulfonylharnstoffderivate weiterbehandeln lassen - HALLER et al. (1979) sprechen von etwa 50 % - scheint allerdings trügerisch (HAUPT, 1977).

(3) Biguanide

Die blutzuckersenkende Wirkung von Guaniden ist schon recht lange bekannt (WATANABE, 1918). FRANK (1927) erforschte mit seinen Mitarbeitern die Biguanide und ihre Wirkung auf den Glukosestoffwechsel, HESSE & TAUBMANN synthetisierten 1927 erstmals Biguanide. Als Folge ihrer zunächst unkontrollierbaren toxischen Nebenwirkungen wurden sie jedoch erst Mitte der 50er Jahre, also etwa zur selben Zeit wie die Sulfonylharnstoffderivate, in die Diabetestherapie eingeführt.
Die Grundstruktur der Biguanide:

$$R - NH - CNH - NH - CNH - NH_2$$

Der Wirkmechanismus der Biguanide blieb lange Zeit ungeklärt, es schien lediglich die Annahme sicher, daß sie in einem komplexen Mechanismus auf extrapankreatische Angriffspunkte einwirken, d.h. keinen Einfluß auf die Insulinsynthese und -sekretion haben (SCHÄFER, 1980). Mittlerweile sind die Vorstellungen über die grundlegenden Wirkmechanismen sehr viel klarer. Offensichtlich greifen Biguanide nicht an einem isolierten Enzymsystem an, sondern beeinflussen generell den energieliefernden Stoffwechsel. SCHÄFER (1980) betont die Notwendigkeit der Unterscheidung der Primärwirkungen von den durch sie verursachten sekundären Erscheinungen. Primär wirken die Biguanide demnach mit den Phospholipiden der zellulären und subzellulären Membranen : das Oberflächenpotential wird positiv verschoben (SCHÄFER, 1980; WICKLMAYR et al., 1980), die Wanderung von Ionen über die Membran wird beeinträchtigt. Die Folge ist eine "Hemmung der mitochondrialen Atmung, der oxidativen Phophorylierung und der ATP-Generation" (WICKLMAYR et al., 1980). Die wesentlichsten sekundären Folgen sind eine verlangsamte intestinale Resorption von Glukose (zum Teil mitverursacht durch eine Hemmung der Magenentleerung, FÖRSTER, 1976; MEHNERT & FÖRSTER, 1975), dadurch werden postprandiale Blutzucker-

spitzen abgefangen, es stellt sich ein 'smoothing-Effekt' ein (BIRO et al., 1961; BERGER, 1968; CZYZYK et al., 1968). Zum anderen hemmen die Biguanide sekundär die Glukoseproduktion durch die Leber und steigern gleichzeitig den peripheren Glukoseverbrauch der Muskulatur (KREISBERG et al., 1970,a; KREISBERG et al., 1970,b; SEARLE et al., 1969).

Die primären Wirkungen der Biguanide können jedoch auch gleichzeitig als sekundäre Folgen toxische Auswirkungen haben. Das wesentliche Problem bei der therapeutischen Anwendung der Biguanide stellt deshalb auch nicht das mögliche Auftreten hypoglykämischer Zustände dar (diese konnten lediglich beim Tier durch weit im toxischen liegende Dosen erreicht werden, sind jedoch nie bei alleine mit Biguaniden behandelten Diabetikern aufgetreten). (SÖLING et al., 1963; WILLIAMSON et al., 1963), sondern die Gefahr der Entstehung von Laktatazidosen schränkt die Anwendung der Biguanide stark ein. Die von den Muskelzellen aufgenommene Glukose wird unter dem Einfluß der Biguanide durch Insulin glykolisiert, der weitere oxidative Abbau von Laktat wird jedoch durch die Biguanide gehemmt (BOLZANO, 1978). Allgemein ausgedrückt entsteht die Laktazidose also durch eine Überproduktion von Laktat im peripheren Gewebe und eine Unterverwertung in Leber und Niere (FÖRSTER, 1977). Mit IRSIGLER et al. (1979) läßt sich dabei noch unterscheiden zwischen einer Biguanid-induzierten und einer Biguanid-assoziierten Laktazidose, die konkret auslösenden Mechanismen bleiben jedoch noch im Dunkeln; so konnte z.B. keine Beziehung zwischen Nierenfunktion, Serumlaktatspiegel und Biguanidkonzentration festgestellt werden (SAILER et al., 1979). Relativ sicheres Frühsymptom für eine beginnende Laktazidose sind lediglich gastrointestinale Beschwerden (LUFT et al., 1978; HASLBECK et al., 1978). Die Prognose einer Laktazidose ist sehr ungünstig (Letalität zwischen 50 - 90 % (IRSIGLER et al., 1979)), eine Verringerung

der Letalitätsrate scheint nur mit einer Hämodialyse möglich (ALTHOFF et al., 1978).
Als Folge wurde in der Bundesrepublik (und in einigen anderen Ländern) die Anwendung von Buformin und Phenformin verboten, die Kontraindikationen für das weniger laktazidosegefährdende Metformin wurden sehr eng gestellt (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 1977). Zu den Unterschieden zwischen den Biguanid-Präparaten bemerkt HASSELBLATT (1978): "Solange allerdings nicht widerlegt ist, daß eine Hemmung der Zellatmung die Voraussetzung für den erwünschten blutzuckersenkenden Effekt darstellt, muß man annehmen, daß Metformin weniger gefährlich, weil weniger wirksam ist, auch in therapeutischer Hinsicht."
Die Einschränkung der Anwendbarkeit der Biguanide wird verschiedentlich bedauert (z.B. WALTER-SACK et al., 1979), und es wird betont, daß die bis 1977 festgestellte Zahl von 330 Laktazidosen durch Biguanide im Verhältnis zur großen Zahl der mit Biguaniden behandelten Patienten gering ist (HASLBECK, 1980); es bleibt trotzdem die Feststellung, daß "der Einsatz der Biguanide heute in Deutschland nahezu zu vernachlässigen" ist (HASLBECK, 1980).

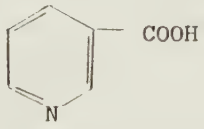
(4) Lipolysehemmende Substanzen

Für die Behandlung des Diabetes mellitus bietet sich ein weiterer, bislang noch nicht üblicher Weg der Behandlung an: durch eine Hemmung der Lipolyse kann die periphere Glukoseverwertung verbessert werden.
Mit den engen Beziehungen zwischen dem Glukose- und dem Lipid-Stoffwechsel hat sich besonders RANDLE befaßt (RANDLE et al.,1964; RANDLE, 1966). In dem von ihm aufgestellten Modell des 'Glucose-Fatty-Acid-Cycle' stellte er dar, daß die Beziehungen zwischen dem Glukose- und dem Fettstoffwechsel umkehrbar und unabhängig sind. Er konnte zeigen, daß die erhöhte Fettsäurenkonzentration im Serum und die erhöhte Oxidationsrate beim Diabetiker primär nicht auf eine Störung im Glukosestoffwechsel zurückzuführen sind, sondern durch einen direkten Einfluß auf die Lipolyse entstanden sind. Ein hoher Fettsäurespiegel behindert die Verwertung der Glukose im Muskelgewebe, dagegen erleichtert ein niedriger Fettsäurespiegel die zelluläre Aufnahme der Glukose. Darüber hinaus beeinflußt ein erhöhter Fettsäurespiegel die zellulären Insulinrezeptoren und bewirkt somit eine relative Insulinresistenz.
Dies legt nun die Überlegung nahe, ob nicht durch eine Umkehrung des Zyklus mit lipolysehemmenden Substanzen mit einer Senkung der basalen Lipolyserate eine verbesserte Glukoseutilisation erreicht werden kann.

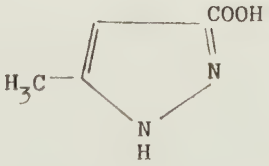
Anhaltspunkte für diese These finden sich zum Teil bereits in weit zurückliegenden Untersuchungen. NEUWAHL (1943) hat aufgezeigt, daß eine verstärkte Kohlenhydrattoleranz bei gleichzeitiger Gabe von Nikotinsäure mit kleinen Einheiten Insulins auftritt, die weit über die Wirksamkeit einer alleinigen Insulingabe hinausgeht. Ähnliche Ergebnisse wurden von GERRITSEN und DULIN (1965) mit dem Pyrazolderivat MPC im Tierversuch erzielt. Sie beobachteten, daß die Senkung der NEFA einem signifikanten Abfall der Blutglukose um zwei Stunden vorausging.

Dies deuteten sie als eine durch die NEFA-Senkung induzierte verstärkte Glukoseutilisation; der zeitliche Vorsprung der Senkung der nicht veresterten Fettsäuren läßt vermuten, daß die Glukose vermehrt assimiliert wurde, als keine freien Fettsäuren als energieliefernde Substrat mehr zur Verfügung standen (KUPIECKI & MARSHALL, 1968; EASTWOOD & KELLETT, 1969). Wenn GERRITSEN und DULIN (1965) MPC mit kleinen Dosen von Insulin kombinierten, wurde eine signifikante Wirkungssteigerung des Insulins erzielt.

Als lipolysehemmende Substanzen bieten sich also Nikotinsäure und Pyrazolderivate an.
Nikotinsäure hat folgende Struktur:



Als Pyrazolderivat soll die 5-Methyl-3-Carbonsäure (MPC) vorgestellt werden:



Im Wirkungsmechanismus können identische Verhältnisse zwischen Nikotinsäure auf der einen Seite und MPC auf der anderen Seite angenommen werden. Die Ursachen der lipolysehemmenden Effekte sind noch nicht eindeutig geklärt. Sie scheinen jedoch bei beiden grundsätzlich verschiedene Stoffklassen am selben Angriffspunkt anzusetzen. Ihr antilipolytischer Effekt wird von PETERSEN et al.(1968) und KUPIECKI und MARSHALL (1968) als eine direkte Hemmung der Adenylcyclase gedeutet; von PETERSEN und Mitarbeitern

konnte dies für die Nikotinsäure an isolierten Fettzellen gezeigt werden. Dies führt zu einer Verminderung der cyclo-AMP-Synthese-Rate und verhindert so die Überführung der inaktivierten Lipase in aktivierte Lipase. Eine weitere, unter Umständen bessere Erklärung der antilipolytischen Effekte der beiden Substanzen, die auch die bei beiden beobachtete Tachyphylaxie berücksichtigt, scheint die Annahme zu liefern, daß MPC wie auch Nikotinsäure eine Stimulierung der Phosphodiesterase verursachen. Nachdem die Phosphodiesterase cyclo-AMP in 5-AMP überführt, kommt es kompensatorisch zu einer verstärkten Neubildung von cyclo-AMP (BIBERGEIL et al.,1970). Eine erhöhte MPC-Metabolisation konnte von SMITH et al.(1967) jedenfalls ausgeschlossen werden: er fand sowohl an behandelten als auch an unbehandelten Tieren die gleiche Umsatzrate.

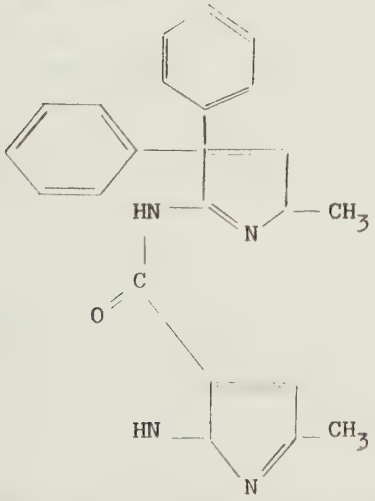
Die beiden Substanzen Nikotinsäure und MPC ähneln sich jedoch fatalerweise nicht nur in ihren Wirkmechanismen, sondern es treten auch bei beiden in der Erprobung der therapeutischen Anwendung dieselben schwerwiegenden Probleme auf: die erwünschte Wirkung wird oft nur kurzfristig erzielt.
So haben zwar CARLSON und Mitarbeiter in ihren Untersuchungen am Hund (1962) und am Menschen (1963) eine Senkung der NEFA durch Nikotinsäure nachgewiesen. Auch GURIAN und ADLERSBERG hatten schon 1959 entsprechende Ergebnisse gefunden: durch hohe Gaben von Nikotinsäure (3 g p.d.) wurde sowohl eine signifikante Senkung des Cholesterinspiegels als auch ein Abfall der Triglyzeride und Phospholipide erzielt. Diese Stoffwechselveränderungen waren allerdings nicht bei allen Patienten gleich stark ausgeprägt.
Im Dauerversuch war es GUNDERSON und DEMISSIANOS (1969) zwar ebenfalls möglich, mit Nikotinsäure die nichtveresterten Fettsäuren im Serum zu senken, aber es gelang nicht, diese Senkung über den ganzen Tag aufrecht zu erhalten. Außerdem konnten nach längerer Behandlung keine

Normalwerte mehr erreicht werden. Dieser Effekt wurde von den Autoren im Sinne einer Tachyphylaxie gedeutet. Neben diesem zu beobachtenden Wirkungsverlust der Substanz trat zusätzlich ein ausgeprägtes Rebound-Phänomen auf, das auch von anderen Autoren beobachtet worden ist (PEREIRA, 1967; CARLSON & ORÖ, 1962): nach einmaliger Gabe von Nikotinsäure kam es zu einem initialen Abfall der NEFA, jedoch schon nach wenig mehr als einer Stunde zeigte sich eine überschießende Reaktion in entgegengesetzter Richtung auf pathologisch überhöhte Werte, die sich erst nach mehreren Stunden wieder den Werten der Kontrollgruppe annäherten. Nach einer 30-tägigen Behandlungszeit mit dieser Substanz unterschied sich die Kurve der NEFA bei der Untersuchungsgruppe kaum von der der Kontrollgruppe. Es war jedoch weiterhin ein ausgeprägtes Rebound-Phänomen während der nächtlichen Fastenperiode zu beobachten (GUNDERSON und DEMISSIANOS, 1969).
Diesen enttäuschenden Ergebnissen im Hinblick auf die Wirkung von Nikotinsäure auf den Lipidstoffwechsel korrespondieren ähnlich unerwünschte Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel. So konnte man in verschiedenen Versuchsanordnungen durch Gabe von Nikotinsäure sowohl an der Ratte (ROOT & ASHMORE, 1964) als auch am gesunden Menschen (MARCHE & DELBARRE, 1943; NEUWAHL, 1943) und am Diabetiker (PETERSON et al.,1968) zwar eine signifikante Senkung der Blutglukose erzielen, jedoch wurde schon nach einer relativ kurzen Behandlungsdauer von anderen Autoren (GURIAN & ADLERSBERG, 1959; PARSONS, 1961, a; POLLACK, 1962) eine signifikant herabgesetzte Glukosetoleranz mit Glukosurie (POLLACK, 1962) bei Nichtdiabetikern beobachtet. Einige Patienten, die diese Substanz zur Beeinflussung ihres gestörten Fettstoffwechsels über eine längere Zeit eingenommen hatten, entwickelten sogar das Bild eines Diabetes mellitus, das nur bei einem Teil der Patienten wieder reversibel war (PARSONS, 1961, b; POLLACK, 1962).

Die Ergebnisse der Untersuchungen der Wirkungen von MPC sind ähnlich. Sowohl an aloxandiabetischen als auch an eviscierten Ratten konnte eine Senkung der NEFA und dadurch auch eine Senkung der Blutglukose beobachtet werden. Ratten, die durch Insulinantikörper in ein akutes Insulindefizit gebracht worden waren, zeigten vergleichbare Ergebnisse (GERRITSEN & DULIN, 1965). An nüchternen glukosevorbehandelten Tieren konnte zusätzlich eine Senkung der Triglyzeride festgestellt werden. Dieser Triglyzeridabfall wird von BIZZI et al(1966) als ein Effekt der NEFA-Senkung gedeutet, eine Senkung der Phospholipide und des Cholesterins konnte in diesen Versuchen nicht beobachtet werden. Wurden die Ratten jedoch mehrere Tage lang mit MPC behandelt, so war das Intervall der antilipolytischen Wirkung gegenüber dem unbehandelter Tiere deutlich verkürzt (GERRITSEN & DULIN, 1967). Dies wurde im Sinne einer Tachyphylaxie gedeutet. Weiterhin trat ein deutlicher Rebound-Effekt auf.
Am stoffwechselgesunden Menschen führt die Gabe von MPC zu einer dosisabhängigen initialen Senkung von NEFA und Triglyzeriden. Mit nachlassender Wirkung der Substanz kommt es zu einem ausgeprägten Rebound (GUNDERSON & DEMISSIANOS, 1969). Auch durch eine gleichmäßige Verteilung mehrerer Einzeldosen über den Tag hinweg konnte der Rebound nicht verhindert werden, er verschob sich nur in die nächtliche Fastenperiode. Wie bei der Nikotinsäure stellte sich auch hier nach wenigen Tagen eine Tachyphylaxie ein. Eine blutglukosesenkende Wirkung konnte nicht beobachtet werden.
Bei der Untersuchung von Erwachsenendiabetikern über eine kurze Zeit wurde nach Gabe von MPC von BERINGER und Mitarbeitern (1970 und 1971) ebenfalls eine Lipolysehemmung beobachtet, die in einer leichten Senkung von NEFA und Triglyzeriden zum Ausdruck kam. Auch der Cholesterinspiegel war bei seinen Patienten mäßig erniedrigt. Parallel zur Lipolysehemmung fand er eine

verstärkte Glukoseutilisation, die Blutzuckerwerte fielen im Verlauf des Tages zusammen mit der Insulinausschüttung ab. Der während der Dauerbehandlung auftretende Wirkungsverlust der Substanz konnte durch eine Dosissteigerung ausgeglichen werden. Ein Rebound-Effekt konnte auch durch eine höhere Dosierung oder durch eine häufigere Verabfolgung des Medikamentes entweder nur kurzfristig oder gar nicht vermieden werden (NEUMANN et al., 1972; LANG et al., 1975).

Über das in dieser Arbeit untersuchte Pyrazolderivat ist bisher noch recht wenig bekannt. Die Substanz Ro 8-9058 ist ein Diphenylpyrrolinpyrazolcarbonsäureamid:



Nach bisher größtenteils unveröffentlichten Untersuchungen, deren Ergebnisse freundlicherweise von der Firma Hoffmann-La Roche für diese Arbeit zur Verfügung gestellt wurden, konnte im Tierversuch an der normalen Ratte nach oraler Applikation dieser Substanz eine sehr ausgeprägte lipolysehemmende Wirkung festgestellt werden. Wurde Ro 8-9058 über mehrere Tage gegeben, waren auch andere Plasmalipide wie Triglyzeride und Cholesterin deutlich vermindert.

Besonders wichtig ist, daß im Dauerversuch über vier Wochen die Senkung des Fettsäure- und Triglyzeridspiegels eher ausgeprägter war als bei der Kontrollgruppe, die das Medikament zum erstenmal erhielt: dies läßt vermuten, daß bei dieser Substanz eine Tachyphylaxie, wie oben für andere lipolysehemmende Substanzen beschrieben, eher unwahrscheinlich ist.
Neben dem antilipolytischen Effekt wurde an der normalen Ratte eine leichte Senkung der Plasmaglukosekonzentration gemessen. Die Glukosetolerenz konnte durch Ro 8-9058 nicht mehr signifikant gesenkt werden. Wird die Substanz mit kleinen Insulinmengen kombiniert gegeben, dann kommt es, wie es sich auch bei anderen lipolysehemmenden Substanzen gezeigt hat (NEUWAHL, 1943; BIBERGEIL et al., 1970), zu einer verstärkten Insulin-Empfindlichkeit, die sich in einer überproportionalen Blutzuckersenkung äußert. Die Glukoseoxidation ist eindeutig verstärkt. Dies zeigt sich auch in einem Abfall des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Eine verzögerte intestinale Glukoseresorption, wie bei der Biguanidgabe zu finden, konnte für Ro 8-9058 ausgeschlossen werden.

Bei Versuchen mit streptozotocin-diabetischen Ratten wurde eine Blutglukosesenkung nach Gabe von Ro 8-9058 an wiedergefütterten und an vierzig Stunden gefasteten Tieren nachgewiesen. Nach vierwöchiger oraler Vorbehandlung mit Ro 8-9058 ergab sich allerdings bei diesen Ratten keine signifikante Senkung der Triglyzeride und der Blutglukose.

Beim normalen Hund wurden weder vor noch nach einwöchiger Behandlung mit Ro 8-9058 signifikante Veränderungen bei den Triglyzeriden und bei der Blutglukose festgestellt. Am pankreatektomierten Hund kam es zwar zu einem Abfall der freien Fettsäuren und zu einer parallel verlaufenden Blutzuckersenkung, jedoch ohne Signifikanz. Wie bei anderen lipolysehemmenden Substanzen wurde aber auch hier eine verstärkte Wirksamkeit exogen zugeführten Insulins beobachtet.

Ro 8-9058 ist auch bereits an stoffwechselgesunden Menschen auf seine Verträglichkeit, seine blutglukosesenkende und antilipolytische Wirkung überprüft worden (GRIMM, 1983). Die Ergebnisse sind allerdings bislang nur in Grenzen ermutigend:

Nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg von Ro 8-9058 zum ersten Frühstück beobachtete GRIMM (1983) eine eindeutige Hemmung der Lipolyse, jedoch keine blutglukosesenkende oder triglyzeridsenkende Eigenschaft. Die Insulinsekretion und der Laktatspiegel wurden durch diese Dosierung nicht verändert.

Im Anschluß an eine siebentägige Behandlung mit einer täglichen Gabe von Ro 8-9058 am Morgen fanden sich weiterhin keine Beeinflussung von Blutglukose und Laktatspiegel, jedoch eine deutlich geringere Insulinsekretion. Der oben beschriebene lipolytische Effekt war noch nachweisbar, aber unter der Dauerbehandlung deutlich abgeschwächt. Mit leicht erhöhten Anfangswerten und einem gering verzögerten Abfall der NEFA kündigte sich ein Rebound-Effekt an.

Bei siebentägiger Behandlung mit täglich 3 mal 200 mg Ro 8-9058 waren NEFA-Spiegel und Laktatkonzentrationen deutlich erhöht. Eine blutglukosesenkende Wirkung blieb auch unter diesen Versuchsbedingungen aus. Seruminsulin und Triglyzeride waren allerdings noch stärker gesenkt.

3. FRAGESTELLUNG

Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen an Erwachsenendiabetikern sollen klären, inwieweit durch die Gabe des Pyrazolderivates Ro 8-9058 eine quantitative und qualitative Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage erreicht werden kann, und ob die Substanz für eine kombinierte Therapie mit einem Sulfonylharnstoff geeignet ist. Hierzu werden die Stoffwechselparameter Blutglukose (BZ), unveresterte Fettsäuren (NEFA), Serumcholesterin und -triglyzeride, Seruminsulin (IRI), Blutlaktat und das Wachstumshormon (STH) im Serum untersucht.

4. METHODIK

4.1. Versuchsanordnung

Bei zehn ambulant behandelten, normalgewichtigen Erwachsenendiabetikern (Tab. 1) wurden Tagesprofile verschiedener Stoffwechselparameter unter einer standardisierten Diät (Tab. 3, 4) erstellt. Die Untersuchungen erfolgten unter einer mindestens einwöchigen Therapie mit täglich 3 mal 200 mg Ro 8-9058 und/oder morgens 50 mg + abends 25 mg Glibornurid oder unter alleiniger Diätbehandlung. Welche Personen an den einzelnen Untersuchungen teilgenommen haben, zeigt Tab. 2.
Für die Untersuchung der kombinierten Anwendung von Ro 8-9058 + Glibornurid wurden die am schlechtesten eingestellten Diabetiker ausgewählt, um der Gefahr einer Hypoglykämie zu begegnen.
Die Blutentnahmen erfolgten mit Hilfe von Verweilkanülen in einem Abstand von 30 Minuten über 8 1/2 Stunden aus Armvenen der während dieser Zeit ruhenden Patienten. Die Kanülen wurden durch eine langsam laufende Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung offengehalten. Aus dem entnommenen Venenblut wurden neben der Blutglukose (BZ) der Seruminsulinspiegel (IRI = immunoreaktives Insulin), die unveresterten Fettsäuren (NEFA, nonesterified fatty acids), das Blutlaktat, Serumcholesterin, die Serumtriglyzeride und das Wachstumshormon (STH) im Serum bestimmt.

Bei den ersten beiden Blutentnahmen waren die Patienten nach zwölfstündiger Nahrungskarenz noch nüchtern. Nach der zweiten Entnahme bekamen die Patienten ihr erstes Frühstück, drei Stunden später folgte ein zweites Frühstück und nach weiteren zwei Stunden erhielten sie ein Mittagessen.
Die Diät war kalorisch mit ~2930 Joule (~700 kcal) veranschlagt und setzte sich aus 20 bis 25 % Eiweiß, 30 bis 35 % Fett und 45 % Kohlenhydraten zusammen (Tab. 4).

Die Wirkung der Medikamente wurde bei einem Teil der Patienten durch einen dreitägigen Auslaßversuch überprüft (in den Tab. durch ** gekennzeichnet).
Bei teilweise denselben Patienten wurden die Tagesprofile nach siebentägiger Auslaßperiode wiederholt (in den Tab. durch * gekennzeichnet).
Vor jeder Untersuchung wurden von jedem Patienten folgende Laborparameter überprüft:

1. Kleines Blutbild (Hb, Ery, MCV, Hb_E, MCHC, HK, Leuco)
2. Vielfachanalyse (SGOT, SGPT, AP, γGT, BZ, Hst, Kreat, Bili, Alb, Prot, Fe, P, Ca^{++}, K^+, Na^+, Cl)
3. Urinuntersuchung auf Glukosegehalt.

Die klinischen Normalwerte für Erwachsene sind in der Tab. 6 aufgeführt, die Laborergebnisse der einzelnen Patienten sind in den Tab. 7 - 10 zusammengestellt.

Der Urin war am Tag vor dem Test über 24 Stunden in Tages- und Nachturin getrennt gesammelt worden. Auch der während des Testes anfallende Urin wurde auf Uringlukose untersucht (Tab. 5).

4.2. Blutglukose (BZ)

Der Blutglukosespiegel wurde in einer Doppelbestimmung reduktometrisch nach einer modifizierten Methode von BROWN (1961) und BITTNER & Mc CLEARY (1963) im Autoanalyser der Firma Technicon bestimmt.
Bei dieser Methode reduziert Glukose in alkalischem Milieu ein 2,9 dimethyl 1 - 10 phenanthrolin Kupferchelat bei Erwärmung auf 87° C zu einem intensiv gefärbten Phenanthrolin-Kupferkomplex. Die Farbintensität ist der Menge der reduzierten Substanz direkt proportional. Die Interferenzerscheinungen, die durch die Ascorbinsäure und Sulfhydrilgruppen entstehen, können vermieden werden, wenn das Kupferchelat des 2,9 dimethyl 1 - 10 phenathrolin in ein kohlensaures Milieu gegeben wird.
Unter Verwendung eines Filters mit 460nm Wellenlänge wird dann in einer Durchflußzylinderküvette von 15 mm Schichtdicke die Transmission gemessen.

4.3. Seruminsulinbestimmung (IRI)

Zur Insulinbestimmung im Serum wurde das radioimmunologische Verfahren von YALOW & BERSON (1960) und zur Trennung der Immunkomplexe von den freien Reaktionspartnern die Methode von MEADE und KLITGAARD (1962) in der Modifikation von MELANI (1965) angewandt.
Im Prinzip nutzt man bei diesem Verfahren die Bindung von J^{131} markiertem Insulin an Insulinantikörper und deren kompetitive Hemmung durch das endogene Insulin der Proben zur quantitativen Bestimmung aus.
Zunächst wird J^{131} markiertes Insulin von spezifischen Antikörpern unter Bildung eines Immunkomplexes gebunden. Die Konzentration des J^{131} markierten Insulins soll sich dabei gegenüber dem Antikörper im Überschuß befinden; letztlich kommt es nach dem Massenwirkungsgesetz zu einem Gleichgewicht zwischen den freien Reaktionspartnern, dem J^{131}-Insulin, dem Antikörper und dem J^{131}-Antikörperkomplex. Die Bindung des markierten Insulins wird in Anwesenheit von nicht markiertem Insulin kompetitiv gehemmt. Das Ausmaß dieser Hemmung ist der Menge des nicht markierten Insulins direkt proportional. Es kommt dabei also zu einer Abnahme der im J^{131}-Insulin-Antikörperkomplex gebundenen Aktivität.
Nachdem sich ein Gleichgewicht der Reaktionspartner eingestellt hat, kann das freie Antigen, das an ein Insulintauscherharz (Amberlite) adsorbiert wird, durch Zentrifugieren abgetrennt und die Radioaktivität gemessen werden.

4.4. Bestimmung der unveresterten Fettsäuren (NEFA)

Zur Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren wurde die Methode von DOLE und MEINERTZ (1960) angewandt. Diese Methode beruht auf folgendem Prinzip: Eine Serumprobe, die zuvor nicht eingefroren sein durfte, wird mit einer Extraktionslösung, die aus Isopropanol, Heptan und H_2SO_4 besteht, versetzt und geschüttelt. Nach kurzer Zeit setzen sich zwei Phasen voneinander ab, eine polare Wasserphase und eine nicht polarisierte organische Heptanphase.

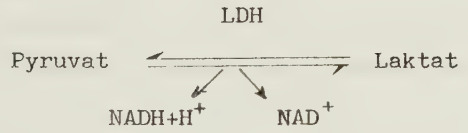
Die langkettigen, unveresterten Fettsäuren liegen im Serum vollständig dissoziiert vor. Dies gilt auch für die Salze der Fettsäuren. Durch die Zugabe der Schwefelsäure kommt es zu einer ph-Verschiebung, so daß die Dissoziation der freien Fettsäuren gehemmt wird; nun können die nicht veresterten Fettsäuren mit der Heptanphase abgehoben werden.

2 ml von der oberen Heptanphase werden in eine vorgegebene Indikatorlösung (Thymolblau) gegeben und diese dann mit NaOH (0,01 n) bis zum Farbumschlag titriert. Anhand einer Eichkurve und des NaOH-Verbrauches pro Serumprobe läßt sich die Fettsäurekonzentration direkt in µÄqu/l angeben.

4.5. Laktatbestimmung

Die Bestimmung der L-Laktatkonzentrationen im peripheren Venenblut wurde enzymatisch mit der "Biochemica-Test--Combination L-Laktat" (Firma Boehringer, Mannheim) durchgeführt. Der Bestimmung liegt die Methode von H.J. HOHORST (1962) zugrunde.

Unter anaeroben Verhältnissen wird Pyruvat zu Laktat reduziert.



Das Gleichgewicht unter diesen Bedingungen liegt völlig auf der Seite von Laktat und NAD. Versetzt man nun ein enteiweißtes Serum mit NAD^+ im Überschuß und stellt ein alkalisches Milieu her, dann kann man durch Zugabe von Hydrazin, das das Pyruvat bindet, das Gleichgewicht auf die andere Seite verschieben. Die bei dieser Reaktion entstandene Menge $NADH+H^+$ ist der Laktatkonzentration direkt proportional und kann im Photometer bei 366 nm (340 oder 334) bestimmt werden.

4.6. Bestimmung des Wachstumshormones (STH)

Das Wachstumshormon wurde mit dem "Kit" der CEA-IRE-Sorin--assoziation (SALUGGIA, Italien) radioimmunologisch bestimmt. Im Prinzip wurde die Doppelantikörpermethode von HALES und RANDLE (1963), wie sie zur Insulinbestimmung benutzt wird, angewandt.

Zunächst wird Meerschweinchenserumalbumin mit J^{125} markiertem STH durchmischt und dann mit Anti-STH-Serum versetzt. Danach wird die Serum- bzw. Standardprobe hinzugefügt und dabei bildet sich ein Antigen-Antikörperkomplex (STH-Anti-STH-Antikörperkomplex) aus. Das mit J^{125} markierte STH verdrängt kompetitiv das unmarkierte Hormon der Standard- oder Serumprobe aus der Bindung an den Antikörper. Dieser Antigen-Antikörperkomplex wird dann mit einem zweiten Antikörper, einem Kaninchen-Anti-Meerschweinchen-γ-Globulin, präzipitiert. Die Konzentration des J^{125} markierten STH muß im leichten Überschuß gegenüber dem Anti-STH-Serum vorliegen. Auch das Anti-γ-Globulin wird im Überschuß hinzugefügt. Der Antikörper und das markierte STH werden in konstanten Mengen den zu bestimmenden Proben zugesetzt und die antikörpergebundene Radioaktivität des Präzipitates in exponentieller Abhängigkeit vom STH-Gehalt der Probe gemessen.

4.7. Bestimmung von Cholesterin und Triglyzeriden

Cholesterin und Triglyzeride wurden in einem Arbeitsgang im Autoanalyser der Firma Technicon bestimmt.

Die Cholesterinbestimmung basiert auf der LIEBERMAN--BUCHARD-Reaktion, die der Triglyzeride auf der Methode von LEON et al. (1970).

Cholesterin

Bei der Bestimmung von Cholesterin und Triglyzeriden in einem Arbeitsgang werden die Serumproben zunächst nach dem Verfahren von KESSLER und LEDERER vorbereitet. Eine Probe wird nun mit dem Lieberman-Buchard-Farbreagenz angesaugt und in einem Wärmebad auf 60° C erhitzt. Nach der Farbreaktion wird die Absorbtion photometrisch bei einer Wellenlänge von 630 nm in einer 15 mm Durchflußküvette gemessen.

Triglyzeride

Die triglyzeridextrahierten Proben werden zusammen mit Alkohol und KOH aufgesaugt, so daß es zu einer sofortigen Durchmischung kommt. Dieses Gemisch wird in ein Wärmebad geleitet und auf 50° C erhitzt, so daß eine schnelle Verseifung der Triglyzeride stattfindet. Daran schließen sich Oxidations- und Kondensationsreaktionen an. Die Flüssigkeit wird dann durch ein zweites Wärmebad geleitet, wieder auf 50° C erwärmt und fluorometrisch ausgewertet.

4.8. Statistische Auswertung der Daten

Die in den einzelnen Untersuchungen ermittleten Laborwerte wurden unter Benutzung der elektronischen Datenverarbeitung statistisch ausgewertet. Als statistisches Prüfverfahren wurde der t-Test nach STUDENT für Mittelwertsdifferenzen zweier abhängiger Stichproben ausgewählt: Dieses Verfahren erschien am besten geeignet, um die vorliegenden Daten auszuwerten (WEBER, 1964; FUCHS, 1969; FRÖHLICH & BECKER, 1972). Für die Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichungen, der Standardabweichungen der Mittelwerte und der Signifikanzen der Mittelwertsdifferenzen wurden die Formeln verwendet, wie sie bei WEBER (1964) angegeben sind.
Zur Bestimmung der Signifikanzschranke (unter einer Festsetzung des Freiheitsgrades als $v = n_1 + n_2 - 2$) wurden die Wissenschaftlichen Tabellen Documenta Geigy (1968) herangezogen. Für diese Arbeit wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt, d.h. es wird dann von Signifikanz gesprochen, wenn $p < 0{,}05$ ist.

5. ERGEBNISSE

1. Tagesprofile von Erwachsenendiabetikern ohne Medikamenteneinnahme, unter Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro 8-9058 oder mit Glibornurid bei standardisierter Diät (n = 7) (siehe Abb. I).

Zu diesem Patientenkollektiv gehören sieben Patienten, die zunächst eine drei- bzw. eine siebentägige Diättherapie ohne Medikamenteneinnahme erhielten. Daran schloß sich jeweils eine siebentägige Monotherapie mit 3 x 200 mg Ro 8-9058 beziehungsweise mit 50 + 25 mg Glibornurid unter sonst gleichen Bedingungen an.
Von drei der sieben Patienten wurden nach einer dreitägigen Medikamentenpause Tagesprofile von Blutzucker, nicht veresterten Fettsäuren und Serumlaktat erstellt (Tab. 11, 19, 23) und wegen des Verdachtes einer Restwirkung der Medikamente auf die einzelnen Stoffwechselparameter -die sich dann auch bestätigte- die Untersuchung nach einer weiteren Medikamentenpause von 4 Tagen wiederholt. Aus diesem Grunde wurden alle weiteren Untersuchungen erst nach siebentägiger Medikamentenpause durchgeführt.

Blutglukose (siehe Tab. 11, 12, 13)

Wie die Abbildung I zeigt, liegen die Blutzuckerwerte unter reiner Diättherapie zu allen Zeitpunkten um etwa 60 mg/100 ml signifikant höher als die unter den beiden Monotherapien. Die Kurven für Ro 8-9058 und Glibornurid verlaufen fast deckungsgleich.
Der Nüchtern-Blutzuckerwert beträgt bei reiner Diättherapie 240 mg/100 ml und erreicht sein Maximum 1,5 Stunden postprandial mit 310 mg/100 ml. Danach erfolgt ein kontinuierlicher Blutzuckerabfall auf 230 mg/100 ml, der sich bis zur Mittagsmahlzeit fortsetzt und nur durch das 2. Frühstück etwas verzögert wird; 1 - 1,5 Stunden nach dem Mittagessen stellt sich ein zweiter Blutzuckergipfel

mit knapp 280 mg/100 ml ein, der deutlich hinter dem ersten Maximum zurück bleibt.

Insulin (siehe Tab. 15, 16, 17)

Nach dem ersten Frühstück steigt bei den unbehandelten Diabetikern die Insulinkonzentration im Serum von ca. 7,5 µU/ml auf fast 30 µU/ml an. Ein erneuter Insulinanstieg auf ein vergleichbares Niveau ist auch nach dem 2. Frühstück und dem Mittagessen festzustellen. Die Insulinsekretion bleibt bei alleiniger Diättherapie deutlich hinter der Insulinsekretion nach Gabe des Sulfonylharnstoffes zurück; sie ist in einzelnen Punkten, insbesondere zu Beginn der Untersuchung und vor dem Mittagessen signifikant niedriger. Unter Sulfonylharnstoff-Therapie liegt die maximale Insulinsekretion nach dem ersten Frühstück bei 47 µU/ml, nach dem zweiten Frühstück bei über 50 µU/ml. Wesentlich weniger stark ausgeprägt ist der Seruminsulinanstieg nach dem Mittagessen. Hier werden ca. 35 µU/ml erreicht, diese Werte bleiben über einen längeren Zeitraum auf gleichem Niveau. Die für die Medikation mit Ro 8-9058 erstellte Kurve zeigt während der ersten 1,5 Stunden einen vergleichbar steilen Anstieg der Insulinsekretion wie für die Glibornurid-Kurve und ist ebenso wie diese in mehreren Punkten signifikant höher gegenüber der Kurve der mit alleiniger Diät behandelten Patienten. Im weiteren Verlauf ab der zweiten Stunde ergeben sich nur noch geringfügige Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ro 8-9058 und der Diätbehandlung; der Insulinspiegel unter Glibornurid-Therapie liegt in dieser Zeit im Niveau höher, jedoch nicht signifikant.

Nichtveresterte Fettsäuren (siehe Tab. 19, 20, 21)

Die für die Behandlung mit reiner Diättherapie erstellte Kurve der NEFA differiert nur unwesentlich von der Kurve für Sulfonylharnstoff-Therapie. Ausgehend von 1400 - 1500 µÄqu/l kommt es zu einem raschen Abfall auf 700 µÄqu/l innerhalb von 2,5 Stunden. Danach bleibt die Konzentra-

tion der NEFA im Serum sowohl bei Sulfonylharnstoff-Gabe als auch bei reiner Diättherapie für weitere 3,5 Stunden etwa gleich: obgleich die für alleinige Diätbehandlung erstellte Kurve unruhiger verläuft, finden sich keine signifikanten Unterschiede.
Für Ro 8-9058 wurden in den ersten zwei Stunden um 200 - 300 µÄqu/l höhere Werte ermittelt, diese unterscheiden sich jedoch nicht signifikant von den Werten, die unter der Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff und unter reiner Diättherapie gemessen wurden. Erst nach dem zweiten Frühstück ergeben sich unter Ro 8-9058 niedrigere Werte mit in mehreren Punkten signifikanten Unterschieden gegenüber der Behandlung mit Glibornurid oder reiner Diät. Die NEFA-Konzentration im Serum nach Ro 8-9058-Gabe sinkt auf 600 µÄqu/l ab.

Laktat (siehe Tab. 23, 24, 25)

Die Kurven des Blutlaktatspiegels sind unter allen drei Versuchsbedingungen in ihrem Verlauf sehr ähnlich, wobei die Werte nach Sulfonylharnstoff-Gabe um bis zu 2 mg/100 ml über, die nach Ro 8-9058 um bis zu 2 mg/100 ml unter denen nach reiner Diättherapie liegen. Signifikante Unterschiede zur Diätbehandlung sind nicht nachweisbar. Hier liegt zu Beginn der Untersuchung der Laktatspiegel bei 14 mg/100 ml. Innerhalb einer Stunde nach dem ersten Frühstück folgt eine kontinuierliche Senkung der Laktatkonzentration auf 11,5 mg/100 ml, dann ein kurzer Anstieg auf 13 mg/100 ml, und bis zum zweiten Frühstück ein erneuter Abfall auf 11 mg/100 ml. Nach dem zweiten Frühstück und dem Mittagessen sind die Laktatwerte nicht mehr rückläufig, sondern steigen von 11 auf 13 mg/100 ml bzw. von 12 auf 22 mg/100 ml an.

Cholesterin und Triglyzeride (siehe Tab. 27, 28, 29, 30)

Die Cholesterin- und Triglyzerid-Werte im Serum zeigen keine systematischen Veränderungen unter den gegebenen Versuchsbedingungen. Signifikanzberechnungen werden somit sinnlos. Verglichen wurden die Ergebnisse nach 7-tägiger

alleiniger Diättherapie mit denen nach 7-tägiger Behandlung mit 3 x 200 mg Ro 8-9058.

Wachstumshormon (siehe Tab. 31, 32, 33)

Die STH-Werte zeigen ebenfalls keine systematischen Veränderungen unter den gegebenen Versuchsbedingungen, somit sind auch hier Signifikanzberechnungen nicht sinnvoll.

2. Tagesprofile von Erwachsenendiabetikern unter Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro 8-9058 im Vergleich zur Behandlung mit Glibornurid bei standardisierter Diät (n = 10) (siehe Abb. II).

In dieser Untersuchung wurden zehn Erwachsenendiabetiker sieben Tage mit 3 x 200 mg Ro 8-9058 und sieben Tage mit 50 + 25 mg Glibornurid behandelt.

Blutglukose (siehe Tab. 12, 13)

Einen nahezu identischen Kurvenverlauf ohne signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit beiden Substanzen findet man bei den Blutzuckertagesprofilen. Die Blutglukosewerte steigen von 208 mg/100 ml in der Nüchternphase auf den Maximalwert von 288 mg/100 ml nach dem ersten Frühstück. Nach der Zwischenmahlzeit erfolgt bei beiden Substanzen nur ein flüchtiger Anstieg. Deutlicher fällt dieser nach dem Mittagessen aus; es wurden Werte von 245 mg/100 ml bzw. 260 mg/100 ml ermittelt.

Insulin (siehe Tab. 16, 17)

Bei fast gleichen Insulinausgangswerten von 15 µU/ml kommt es nach dem ersten Frühstück bei der Behandlung mit beiden Substanzen zu einem stetigen steilen Anstieg des Insulinspiegels im Serum auf über 25 µU/ml. Nach 1,5 Stunden ändert sich jedoch das Bild: von nun bis zum Ende der Untersuchung liegen fast alle unter Ro 8-9058--Behandlung bestimmten Werte mit durchschnittlich 15 µU/ml signifikant unter denen nach der Sulfonylharnstoff-Behandlung; bei der Sulfonylharnstoff-Behandlung ergibt sich ein Maximum nach dem zweiten Frühstück, danach fallen die Werte rasch ab und steigen auch nach dem Mittagessen nicht mehr an, bei der Behandlung mit Ro 8-9058 steigen die Werte jeweils nach dem zweiten Frühstück und nach dem Mittagessen an, erreichen jedoch nicht mehr das Niveau der Werte nach dem ersten Frühstück.

Nichtveresterte Fettsäuren (siehe Tab. 20, 21)

Der Ausgangswert der NEFA liegt für die Behandlung mit beiden Substanzen zwischen 1400 und 1500 µÄqu/l. Innerhalb der ersten 2,5 Stunden erfolgt ein kontinuierlicher Konzentrationsabfall auf ca. 700 µÄqu/l. Nach dieser Periode vermag das Pyrazolderivat gegenüber dem Sulfonylharnstoff für 2 Stunden die NEFA signifikant um bis zu 200 µÄqu/l zu senken. Im Anschluß an dieses Intervall fallen die Serumkonzentrationen für beide Medikationen weiter gleichmäßig bis auf 500 µÄqu/l ab, jedoch ohne signifikante Unterschiede. Die einzelnen Mahlzeiten haben keinen erkennbaren Einfluß auf den Kurvenverlauf.

Laktat (siehe Tab. 24, 25)

Die Blutlaktatkonzentrationen liegen zu Beginn der Untersuchung unter Ro 8-9058-Therapie bei 12 mg/100 ml und unter Glibornurid-Therapie bei 13 mg/100 ml. Im weiteren Verlauf bleiben die Konzentrationen nach Gabe des Pyrazolderivates deutlich unter denen nach Sulfonylharnstoff--Therapie. Eine Stunde nach dem ersten bis zum zweiten Frühstück betragen die Unterschiede etwa 3 mg/100 ml, sie sind in diesem Zeitraum signifikant. Beide Substanzen führen jeweils nach den Mahlzeiten zu einem Anstieg des Serumlaktatspiegels, der nach dem Mittagessen am deutlichsten sichtbar wird; es wird hier ein Maximalwert von 17,5 mg/100 m erreicht (jedoch ohne signifikanten Unterschied). Von diesem Zeitpunkt an bis zum Ende der Untersuchung gleichen sich die Kurven einander an.

Wachstumshormon (siehe Tab. 32, 33)

Für das Wachstumshormon zeigen sich derart unsystematische Veränderungen, daß eine Signifikanzberechnung nicht durchführbar ist.

3. Tagesprofile von Erwachsenendiabetikern unter der Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro 8-9058, mit Glibornurid und mit der Kombination beider Substanzen (n = 6) (siehe Abb. III).

Von sechs Erwachsenendiabetikern wurden Tagesprofile nach jeweils siebentägiger Monotherapie mit 50 + 25 mg Glibornurid und 3 x 200 mg Ro 8-9058 und nach siebentägiger gleichzeitiger Gabe beider Substanzen in gleicher Dosierung erstellt.

Blutglukose (siehe Tab. 12, 13, 14)

Der Nüchternblutzuckerwert liegt unter der kombinierten Behandlung bei 220 mg/100 ml, unter Ro 8-9058-Monotherapie und Glibornurid-Monotherapie zwischen 230 und 240 mg/100 ml. Das erste Maximum wird, wie in Abbildung III zu sehen ist, in allen Behandlungsreihen nach dem ersten Frühstück erreicht; unter der Kombinationsbehandlung steigt der Blutzucker auf 280 mg/100 ml, unter alleiniger Therapie mit Ro 8-9058 auf über 320 mg/100 ml. Nach der Zwischenmahlzeit zeigt sich jeweils nur ein leichter Blutzuckeranstieg, deutlicher ausgeprägt ist dieser nach dem Mittagessen. Hier erhöhen sich die Werte unter der kombinierten Behandlung auf 260 mg/100 ml, unter Sulfonylharnstoff--Monotherapie auf fast 300 mg/100 ml, und unter Ro 8-9058--Monotherapie auf annähernd 310 mg/100 ml. Eine durchgängig signifikante Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage erbrachte die kombinierte Therapie gegenüber der alleinigen Gabe von Ro 8-9058 nur in der Zeit ab 30 Minuten vor dem Mittagessen bis zum Abschluß der Untersuchungen, die Werte differieren in diesem Zeitraum um 30 - 40 mg/100 ml; gegenüber der Sulfonylharnstoff-Monotherapie gibt es in diesem Zeitraum lediglich vereinzelt signifikante Unterschiede.

Insulin (siehe Tab. 16, 17, 18)

Die Insulinsekretion ist bei der Kombinationstherapie gegenüber der Ro 8-9058-Monotherapie nach dem ersten Frühstück bis zum Mittagessen über 5 Stunden um etwa 10 µU/ml signifikant erhöht. Bei einem Ausgangswert von 17 µU/ml steigen die Werte bei der Kombinationstherapie nach dem ersten Frühstück auf 34 µU/ml, nach der Zwischenmahlzeit von 20 µU/ml auf 27 µ/ml, und nach dem Mittagessen von 18 µU/ml auf 25 µU/ml an. Gegenüber der alleinigen Sulfonylharnstoff-Therapie ergeben sich zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung signifikante Unterschiede.

Nichtveresterte Fettsäuren (siehe Tab. 20, 21, 22)

Zu Beginn der Untersuchungen liegen die NEFA-Werte bei der kombinierten Therapie mit fast 1900 µÄqu/l deutlich höher als unter den Monotherapien mit Ro 8-9058 und Glibornurid, für die 1500 µÄqu/l bzw. fast 1400 µÄqu/l ermittelt wurden. Zwischen allen drei Versuchsreichen lassen sich in den ersten zwei Stunden keine signifikanten Differenzen nachweisen; erst danach ergibt sich für 2,5 Stunden eine signifikante Senkung der unveresterten Fettsäuren um etwa 250 µÄqu/l durch kombinierte Behandlung gegenüber der alleinigen Sulfonylharnstoff-Therapie. Gegenüber der Ro 8-9058-Monotherapie läßt sich zu keiner Zeit eine signifikante Senkung der NEFA durch die Kombinationstherapie nachweisen.

Laktat (siehe Tab. 24, 25, 26)

Nach Versuchsbeginn kommt es unter der Kombinationstherapie innerhalb einer Stunde zu einem Absinken des Laktatspiegels von 11 auf 8,5 mg/100 ml. Bis zur Zwischenmahlzeit folgt dann ein Anstieg auf über 10 mg/100 ml, und nach einem kurzen Abfall eine erneute Steigerung auf 11,7 mg/100 ml. Einen ähnlichen Verlauf zeigen auch die Kurven unter den jeweiligen Monotherapien, nur liegen

die Werte nach Sulfonylharnstoff-Gabe über und die nach Gabe von Ro 8-9058 unter denen der kombinierten Therapie. Signifikanzen ergaben sich jedoch lediglich in einzelnen Punkten.

6. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Nach der Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro 8-9058 läßt sich im Vergleich zu Glibornurid und zur reinen Diätbehandlung ein signifikant stärkerer NEFA-Abfall nachweisen, der jedoch erst nach dem zweiten Frühstück auftritt.

Der blutzuckersenkende Effekt ist bei der Ro 8-9058-Therapie und bei der Sulfonylharnstoff-Therapie ähnlich stark ausgeprägt und im Vergleich zur alleinigen Diät signifikannt. Die kombinierte Behandlung zeigt nur eine mäßige weitere Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage. Die Insulinsekretionskurve unter Ro 8-9058--Therapie entspricht etwa der nach reiner Diät. Lediglich in den ersten 1,5 Stunden der Untersuchung liegt die Insulinkonzentration signifikant höher und entspricht in dieser Zeit der unter Sulfonylharnstoff--Therapie.

Die Laktatspiegel nach Ro 8-9058-Therapie liegen deutlich unter denen nach reiner Diät und sind im Vergleich zur Glibornurid-Therapie über 5,5 Stunden signifikant niedriger.

Für Cholesterin, Triglyzeride und das Wachstumshormon kann keine systematische Beeinflussung durch das Pyrazolderivat festgestellt werden.

7. DISKUSSION

Die vielfältigen Verknüpfungen zwischen Fett- und Glukosestoffwechsel (RANDLE et al., 1964; RANDLE, 1966) haben zu der Überlegung geführt, ob nicht lipolysehemmende Substanzen sinnvoll und nutzbringend in die Therapie des Diabetes mellitus eingeführt werden können. Durch die Störung der Glukoseverwertung, die beim Diabetes mellitus durch den Insulinmangel entsteht, entsteht die Notwendigkeit, Fettsäuren als Energielieferanten heranzuziehen, sie müssen also vermehrt aus dem Fettgewebe mobilisiert werden. Darüber hinaus muß beachtet werden, daß Insulin auch eine antilipolytische Wirkung hat: beim Insulinmangel fehlt diese natürlich ebenfalls. Der daraus resultierende hohe Fettsäurespiegel im Serum stört wiederum die zelluläre Glukoseverwertung, weil durch den erhöhten Fettsäurespiegel die Insulinrezeptoren der Zelle vermindert werden (HEPP, 1980). Eine Hemmung der Lipolyse durch eine antilipolytisch wirkende Substanz sollte deshalb die den Diabetes mellitus begleitende Störung des Fettstoffwechsels vermindern und damit wiederum die durch den gestörten Fettstoffwechsel verursachte relative Insulinresistenz senken. Darüber hinaus besteht auch die Hoffnung, daß die Senkung des Fettsäurespiegels das Auftreten von Spätschäden beim Diabetes mellitus vermindert, denn diese sind ja zum großen Teil durch die sekundäre und andauernde Erhöhung des Fettsäurespiegels bedingt (MEHNERT und FÖRSTER, 1975). Die Suche nach einer Substanz, welche die Lipolyse blockiert, ist damit für die Therapie des Diabetes mellitus hinreichend begründet.

Als prüfenswerte lipolysehemmende Substanzen bieten sich vor allem die Pyrazolderivate an. Für das Pyrazolderivat MPC (= 5-Methylpyrazol-3-Carbonsäure) gibt es bereits eine ganze Reihe von Untersuchungen, die sowohl seine potentielle Wirksamkeit als auch eine deutliche Problematik in der Anwendung aufzeigen (BERINGER et al.,1970/71;

GERRITSEN und DULIN, 1967), die hauptsächlich in einer sich entwickelnden Tachyphylaxie und einem Rebound--Phänomen besteht.

Die in der vorliegenden Untersuchung verwandte Substanz Diphenylpyrrolinpyrazolcarbonsäureamid, von der Firma Hoffmann-La Roche als Ro 8-9058 geprüft, ist dagegen relativ wenig untersucht: es liegen die Ergebnisse einer Reihe von Experimenten an verschiedenen Tierarten vor (unveröffentlichtes Manuskript der Firma Hoffmann-La Roche) sowie Untersuchungen an gesunden Probanden (GRIMM, 1983).

Für MPC konnte nachgewiesen werden, daß es zu einer deutlichen Senkung der nichtveresterten Fettsäuren führt (BIZZI et al., 1966; GUNDERSON und DEMISSIANOS, 1969; BERINGER et al., 1970 und 1971). Auch ein positiver Einfluß auf den Glukosestoffwechsel hat sich beim Stoffwechselgesunden wie beim Krankheitsbild des Diabetes mellitus in Versuchen an Tieren und Menschen gezeigt (GERRITSEN und DULIN, 1965; BERINGER et al., 1970 und 1971), hier sind die Ergebnisse jedoch bereits weniger eindeutig. Sowohl der antilipolytische wie der blutzuckersenkende Effekt sind jedoch sicher nur kurzfristig auslösbar (BIBERGEIL et al., 1970): Die Senkung der nichtveresterten Fettsäuren wie auch der Blutglukose konnten oft noch nicht einmal über einen ganzen Tag hinweg aufrecht erhalten werden (GUNDERSON und DEMISSIANOS, 1969; NEUMANN et al., 1972; LANG et al., 1975), es liegt hier also eine Tachyphylaxie vor. Darüber hinaus gibt es nach dem Wirkungsende der Substanz oft einen starken Anstieg der NEFA im Serum (NEUMANN et al., 1972; GUNDERSON und DEMISSIANOS, 1969) und eine signifikant herabgesetzte Glukosetoleranz (POLLACK, 1961), es besteht also zusätzlich die Gefahr eines Rebound-Effektes.

Die Untersuchung der Wirkung von Ro 8-9058 beim Stoffwechselgesunden (GRIMM, 1983) ergab eine deutliche Hemmung der Lipolyse lediglich bei der einmaligen und der

einwöchigen Verabreichung von 200 mg Ro 8-9058. Die Behandlung mit 3 x 200 mg Ro 8-9058 täglich über eine Woche hinweg zeigt demgegenüber bereits erhöhte Werte der unveresterten Fettsäuren. Mit der letzten Dosierung wurde offensichtlich ein paradoxer Effekt erreicht.
Die Blutglukose wurde von den erwähnten Dosierungen weder bei einmaliger Gabe noch bei kontinuierlicher Einnahme beeinflußt, dies kann jedoch durchaus als Effekt einer Gegenregulation beim Stoffwechselgesunden angesehen werden.
In der vorliegenden Untersuchung wurde die Wirkung von Ro 8-9058 mit den Effekten einer rein diätetischen Behandlung, einer Gabe des Sulfonylharnstoffes Glibornurid und der Kombination beider Substanzen verglichen.

Das Medikament Glibornurid (Glutril^{R}) kann dabei als repräsentativ für die Gruppe der Sulfonylharnstoffe betrachtet werden, da die Unterschiede zwischen den einzelnen Sulfonylharnstoffderivaten wohl eher quantitativer und nicht qualitativer Natur sind (HAPP et al., 1973).
Der Verlauf des Blutzuckertagesprofils nach Gabe von Glibornurid entsprach dabei in dieser Untersuchung sehr stark dem unter ähnlichen diätetischen Bedingungen erstellten Blutzuckertagesprofil bei HAPP et al. (1973).
Zwar geht diese Untersuchung von höheren Nüchternblutzuckerwerten aus als HAPP et al. (1973), die Blutzuckerkurve ist aber gegenüber derjenigen bei HAPP et al.(1973) nur parallel verschoben und nicht etwa geglättet. Die in der vorliegenden Untersuchung unter Glibornurid-Therapie ermittelten Werte können also als typischer Blutglukoseverlauf im Tagesprofil unter einer Sulfonylharnstoff--Monotherapie für den Vergleich mit der Wirkung des Pyrazolderivates Ro 8-9058 herangezogen werden.
Unseren Untersuchungen nach vermag die Therapie mit Ro 8-9058 (3 x 200 mg) beim Erwachsenendiabetiker einen deutlich stärkeren NEFA-Abfall als die Sulfonylharnstoff--Therapie oder eine rein diätetische Behandlung herbeizu-

führen; diese deutlich stärkere Wirkung wird allerdings erst einige Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme erreicht. Die blutzuckersenkende Wirkung des Pyrazolderivates Ro 8-9058 ist dabei ähnlich stark wie die des Sulfonylharnstoffes Glibornurid, also signifikant höher gegenüber rein diätetischer Behandlung. Eine Tachyphylaxie war dabei nach dieser relativ kurzen Behandlungszeit von einer Woche nicht zu erkennen.
Die Insulinsekretionskurve des Pyrazolderivates Ro 8-9058 unterscheidet sich im wesentlichen deutlich von der nach Sulfonylharnstoff-Therapie mit Glibornurid, sie entspricht etwa der Insulinsekretionskurve nach reiner Diät. Dies zeigt an, daß die Wirkung des Pyrazolderivates nicht einem ß-zytotropen Effekt zuzuschreiben ist, sondern über eine Senkung der insulinantagonistischen NEFA vermittelt wird, die zu einer verbesserten Glukoseutilisation und zu einer gesteigerten Insulinempfindlichkeit der Insulinrezeptoren der Fett- und Muskelzellen führt. Dies entspricht also den Vorstellungen von RANDLE (1966; RANDLE et al., 1964).

Bei der Untersuchung der Triglyzeride, des Cholesterins und auch des Wachstumshormons im Serum gab es keinerlei systematische Unterschiede zwischen Ro 8-9058, Glibornurid und rein diätetischer Behandlung: die Werte sind bei einigen Patienten erhöht, bei anderen dagegen gesenkt.

Eine Tachyphylaxie konnte in dieser Untersuchung ebensowenig wie ein Rebound-Effekt nachgewiesen werden, allerdings ist hier die Untersuchungsperiode von 7 Tagen zu kurz, um endgültige Rückschlüsse zuzulassen. Hier ist eine Untersuchung mit einer mehrwöchigen Einnahme des Pyrazolderivates erforderlich.

Bei der Behandlung mit Biguaniden wird immer wieder auf die Gefahr der Komplikation einer Laktazidose hingewiesen (LUFT et al., 1978; IRSIGLER et al., 1979; HASLBECK et al., 1978; FÖRSTER, 1977 und 1976; BOLZANO, 1978).
Da die Ursache dieser Stoffwechselentgleisung noch nicht

völlig geklärt ist, wurde in dieser Untersuchung dem Serumlaktatspiegel ein besonderes Interesse entgegengebracht, auch wenn für das Pyrazolderivat Ro 8-9058 angesichts seiner Zugehörigkeit zu einer anderen Stoffgruppe und seines anderen Wirkungsprinzips die Gefahr einer Laktatazidose von vornherein unwahrscheinlich ist.

Für die vorliegende Untersuchung ergeben sich für die Zeit vor dem Mittagessen erhebliche Unterschiede im Niveau der Einzelkurven für den Serumlaktatspiegel, nicht jedoch in ihrem späteren Verlauf. Gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glibornurid liegt die Kurve für das Pyrazolderivat Ro 8-9058 während der Morgenstunden signifikant niedriger, zur Kurve unter reiner Diät waren die Unterschiede nicht signifikant. Die in der vorliegenden Untersuchung zu Beginn aller Tagesprofile zunächst sinkende Serumlaktatkonzentration läßt sich auf eine vorangegangene größere körperliche Aktivität im Nüchternzustand (Anmarschweg) zurückführen. Die gegenüber dem Sulfonylharnstoff teilweise signifikant niedrigeren Laktatwerte nach der Behandlung mit Ro 8-9058 kann als Folge seiner nachgewiesenen antilipolytischen Wirkung und damit einer Enthemmung der Pyruvatdehydrogenase angesehen werden. Die Gefahr einer Laktazidose durch die Anwendung des Pyrazolderivates Ro 8-9058 läßt sich also nicht vermuten.

Die Kombination der beiden Substanzen Glibornurid und Ro 8-9058 in der Therapie erbrachte gegenüber den Monotherapien keine bedeutsamen zusätzlichen Effekte. Die Kurve für Blutglukose liegt zwar im gesamten Tagesprofil unter den Kurven bei Monotherapie mit Glibornurid und Ro 8-9058, ist jedoch nur in einzelnen Punkten signifikant unterschieden. Die Kurve der Serumwerte der nichtveresterten Fettsäuren ähnelt bei der Kombinationstherapie sehr stark der Kurve für die Ro 8-9058-Monotherapie, ohne signifikante Unterschiede zu ihr. Die Kurve für die

Insulinsekretion dagegen paßt sich der Kurve der Sulfonylharnstoff-Therapie an. Es muß also davon ausgegangen werden, daß aus der Kombination lediglich eine Addition der Einzeleffekte der beiden Monotherapien entsteht, jedoch kein ausgeprägter zusätzlicher Wirkungsgewinn eintritt.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zwar durchaus für eine positive Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage durch das Pyrazolderivat Ro 8-9058, es ergibt sich jedoch keine deutliche Verbesserung gegenüber der Sulfonylharnstoff-Therapie. Eine Tachyphylaxie scheint sich bei der gewählten Dosierung nicht zu entwickeln. Zumindest ist nach der kurzen Behandlungszeit von einer Woche noch eine deutliche Wirkung der Substanz erkennbar. Ob zu diesem Zeitpunkt ein relativer Wirkungsverlust eingetreten war, wurde nicht geprüft (hierzu wären mehrere Verlaufskontrollen notwendig gewesen). Möglicherweise ist die NEFA-Erhöhung in den ersten beiden Stunden des Tagesprofils (Abb. 1 und 2) ein Rebound-Effekt nach nächtlicher Einnahme-Pause von Ro 8-9058. In diesem Zusammenhang ließe sich auch die gleichzeitig vorhandene Laktat-Erniedrigung sehen.

Der therapeutische Effekt sowohl der Sulfonylharnstoff--Therapie wie der Pyrazolderivat-Therapie mit Ro 8-9058 ist in der vorliegenden Untersuchung deutlich erkennbar. Durch Kombination der beiden Substanzen war jedoch keine zusätzliche Stoffwechselverbesserung zu erzielen. Dies ist allerdings vermutlich zu einem großen Teil durch die Auswahl des Patientenkollektivs bedingt: um der Gefahr einer Hypoglykämie durch die bislang natürlich unbekannte Wirkung der Kombination eines Pyrazolderivates mit einem Sulfonylharnstoff vorzubeugen, wurden bewußt Patienten mit ausgeprägter Inselzellinsuffizienz ausgewählt; im nachhinein erscheint diese Selektion problematisch.

8. ZUSAMMENFASSUNG

An zehn Erwachsenendiabetikern beiderlei Geschlechts wurden durch 1/2-stündige Blutentnahmen Tagesprofile vom Blutzucker (BZ), Insulin (IRI), nichtveresterten Fettsäuren (NEFA), Laktat, Cholesterin, Triglyzeriden und Wachstumshormon (STH) unter einer standardisierten Diät bei einer jeweilig siebentägigen Vorbehandlungsperiode mit Ro 8-9058, Glibornurid und der Kombination beider Substanzen erstellt. Kalorisch war die Diät mit ca. 5400 Joule auf den Ruhestoffwechsel der liegenden Patienten berechnet.
Die Behandlung mit 3 x 200 mg des Pyrazolderivates erwies sich als ebenso blutzuckersenkend wie jene mit 50 + 25 mg Glibornurid. Bei sieben von zehn Erwachsenendiabetikern wurde durch einen Auslaßversuch die blutzuckersenkende Wirkung beider Substanzen abgesichert. An sechs von zehn Patienten wurde gezeigt, daß die kombinierte Sulfonylharnstoff-Pyrazolderivat-Therapie eine weitere jedoch nicht signifikante Verbesserung der Blutzuckerwerte erbringt. Eine Glättung des Tagesprofiles unter der Behandlung mit Ro 8-9058 ist, wie sie bei den Biguaniden beobachtet wird, nicht vorhanden. Nach siebentägiger Behandlungsperiode mit Ro 8-9058 besteht kein Anhalt für eine Tachyphylaxie, wie sie bei anderen antilipolytisch wirksamen Substanzen beobachtet wurde. Die unterschiedliche Wirkungsweise der beiden hier eingesetzten Substanzen zeigt sich in einer signifikant höheren Insulinsekretion bei Gabe von Glibornurid und einem mit dem Auslaßversuch vergleichbaren Insulinspiegel nach Gabe von Ro 8-9058.

Der Grund für die verbesserte diabetische Stoffwechsellage scheint im lipolysehemmenden Effekt des Pyrazolderivates zu liegen, der über eine Senkung der NEFA zu einer verbesserten Insulinempfindlichkeit an der Muskel- und Fettzelle führt. Wie auch schon bei der Untersuchung an

gesunden Probanden ließ sich für diese Substanz ein verzögerter Abfall der NEFA erkennen. Dieser Effekt deutet, wie schon für andere lipolysehemmende Substanzen gezeigt werden konnte, auf einen Rebound nach nächtlicher Einnahme-Pause hin.

Im Vergleich zum Auslaßversuch waren die Laktatspiegel in den Morgenstunden unter der Behandlung mit Glibornurid erhöht und nach Gabe von Ro 8-9058 erniedrigt. Zwischen dem Pyrazolderivat und dem Sulfonylharnstoff wurde sogar ein signifikanter Unterschied ermittelt. Als Ursache des laktatsenkenden Effektes von Ro 8-9058 könnte seine antilipolytische Wirkung und eine damit verbundene Enthemmung der Pyruvatdehydrogenase angesehen werden.

Für die Stoffwechselparameter Cholesterin, Triglyzeride und Wachstumshormon konnte unter der Behandlung mit dem Pyrazolderivat keine systematische Beeinflussung nachgewiesen werden.

9. TABELLARISCHER ANHANG

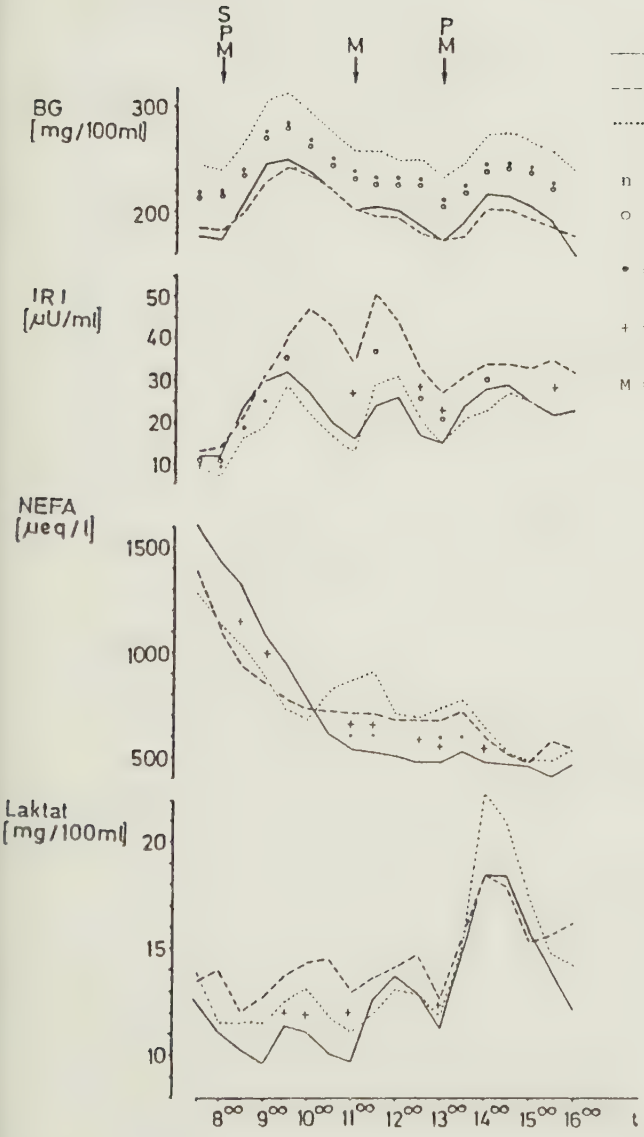


Abb.I. Blutzucker, Seruminsulin, unveresterte Fettsäuren und Laktat im Tagesprofil bei 7 Erwachsenendiabetikern ohne Medikamenteneinnahme , unter Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro8-9058 oder Glibornurid bei standardisierter Diät.

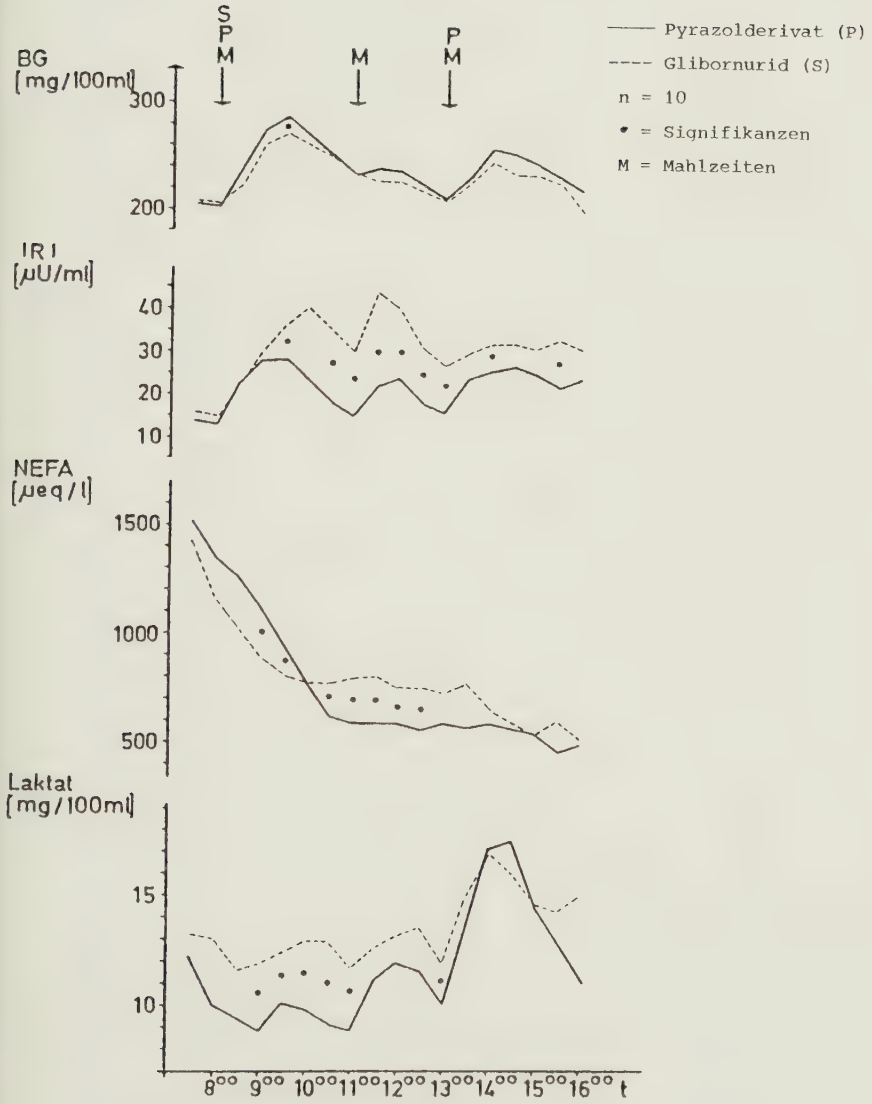


Abb.II. Blutzucker, Seruminsulin, unveresterte Fettsäuren und Laktat im Tagesprofil bei 10 Erwachsenendiabetikern unter Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro8-9058 oder Glibornurid bei standardisierter Diät.

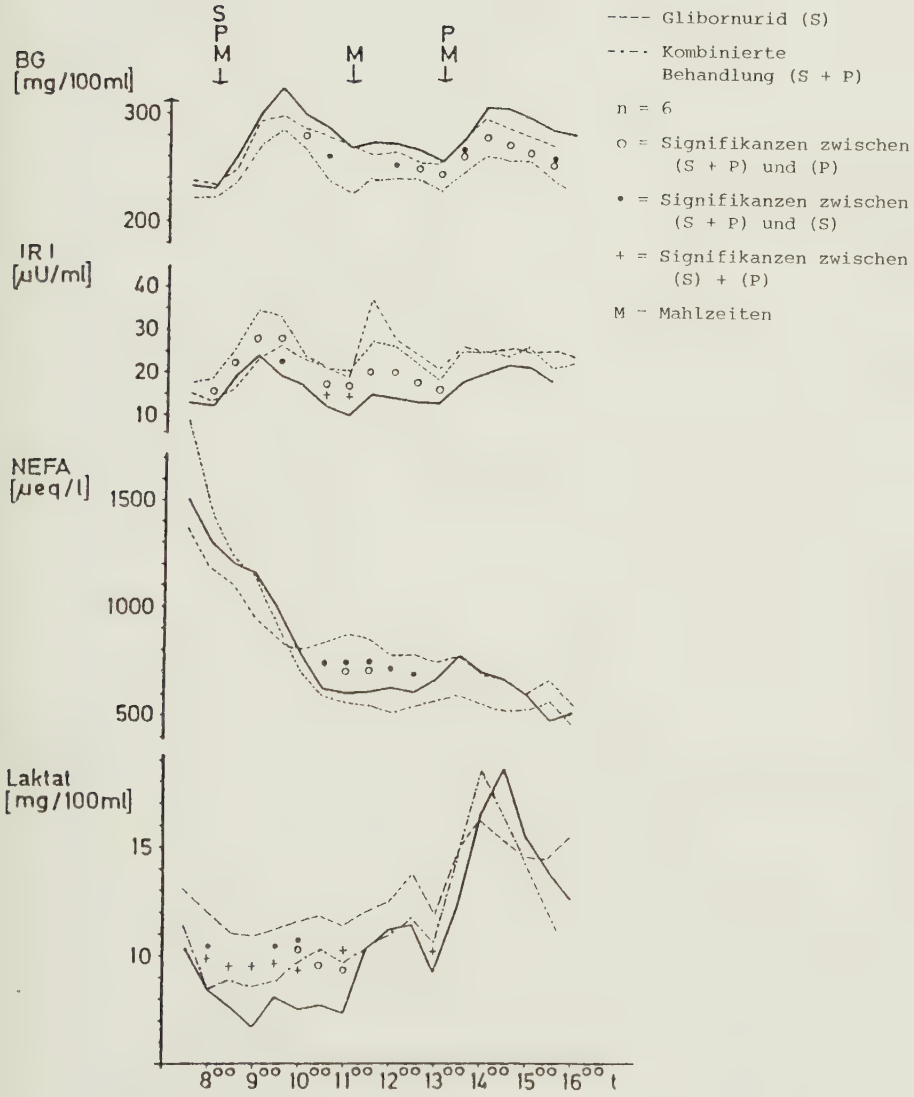


Abb.III. Blutzucker, Seruminsulin, unveresterte Fettsäuren und Laktat im Tagesprofil bei 6 Erwachsenendiabetikern unter Behandlung mit dem Pyrazolderivat Ro8-9058 und/oder Glibornurid bei standardisierter Diät.

Tab.1. Alter, Größe und Gewicht der Patienten

Patient	Alter	Größe/cm	Gewicht/kg
Be ♀	70	159	63
Ka ♀	70	152	60
Ma ♂	65	176	67
Ne ♀	64	162	65
Sc ♀	71	160	49
St ♀	68	158	59
Lu ♀	51	165	66
Ba ♀	73	158	63
Ge ♂	69	171	71
La ♀	64	168	65
Summe	665	1629	628
M W	66,5	162,9	62,8

Tab.2. Behandlungsplan der einzelnen Patienten

Patient	Behandlungen
Be	a b c d
Ka	a b c d
Ma	a b c -
Ne	a b c d
Sc	a b c d
St	a b c d
Lu	a b c -
Ba	a b - d
Ge	a b - d
La	a b - d

Jeweils 7-tägige Behandlung mit :

a = Glibornurid

b = Ro8-9058

c = Glibornurid + Ro8-9058

d = Diät ohne Medikamentengabe

Tab.3. Mittelwerte für Körpergröße,Gewicht, Alter und Körperoberfläche (Documenta Geigy, wissensch. Tab.)

Größe	163 cm
Gewicht	62,8kg
Alter	66,5 J
Körperoberfläche	1,69 m^2

Berechnung des Kalorienbedarfs unter Ruhebedingungen

Bei einem mittleren Alter von 66 Jahren werden ca. 32Kcal/$m^2 \cdot h$ unter Ruhebedingungen verbraucht (Nach Standard von Robertson und Ried aus: Documenta Geigy, wissensch. Tab.).

Die Ruhekalorien betragen pro 24h:

$$R = 24h \cdot 32 \frac{Kcal}{m^2 \cdot h} \cdot 1{,}69 m^2$$

$$= 1298 \text{ Kcal} = 5435 \text{ Joule}$$

Die Diät während der Untersuchung betrug 55% des Ruhekalorienbedarfs.

Tab.4. Standarddiät

	Eiweiß	Fett	Kohlen-hydrate	Joule (Kalorien)
	g	g	g	
I. Frühstück:				
50 g Graubrot 10 g Butter 20 g Schmelzkäse 30% F.i.Tr. Kaffee				
	7	11	26	996
	12%	43%	45%	(238)
II. Frühstück:				
175 g Trinkmilch-joghurt 5 g Knäckebrot				
	6	6	13	557
	18%	42%	40%	(133)
Mittagessen:				
Serbisches Reis-fleisch (Hipp) 150 g Apfel				
	21	8	41	1352
	26%	23%	51%	(239)
Nährstoffgehalt:	34 g Eiweiß	= 20 %		
	25 g Fett	= 33 %		
	80 g KH	= 47 %		
	~700 Kalorien	~ 2930 Joule		

Tab.5. Uringlukose

		Glibornurid		Glibornurid+Ro8-9058		Ro8-9058		ohne Medikamenteneinnahme		
Name	Zeit	%	g	%	g	%	g	%	g	
Be	Tag	3,6	25,2	4,5	33,75	2,0	10,0	1,8	21,8	a
								1,8	18,0	b
	Nacht	1,0	9,0	1,5	7,5	0,7	8,0	Ø		a
								0,2	2,2	b
	Test	3,5	19,25	1,6	5,6	3,4	17,0	2,1	12,6	a
								2,9	13,0	b
Ka	Tag	3,7	27,7	2,9	21,7	4,9	36,7	6,1	45,8	a
								1,9	9,5	b
	Nacht	2,1	15,7	0,3	2,25	1,7	12,7	3,0	18,9	a
								0,5	5,0	b
	Test	4,8	24,0	2,1	10,5	3,7	22,2	5,9	38,4	a
								2,5	12,5	b
Ma	Tag	3,0	36,0	3,1	27,9	3,5	31,5			
	Nacht	2,7	21,6	3,0	27,0	2,5	27,5	kein Test		
	Test	2,2	24,2	2,6	23,4	2,0	12,0			
Ne	Tag	0,7	3,5	0,6	3,0	1,2	7,2	1,1	6,6	
	Nacht	0,7	3,5	0,4	1,2	0,2	0,8	0,7	3,5	
	Test	0,8	7,6	0,6	5,1	0,5	4,0	1,2	9,6	
Sc	Tag	1,4	28,0	0,8	16,0	0,8	16,0			
	Nacht	1,4	14,0	0,6	6,0	0.3	3,0	3.3	66,0	
	Test	1,6	4,0	0,5	1,5			4,7	7,5	
St	Tag	3,7	27,7	2,2	22,0	3,6	28,8	3,1	24,53	a
								1,0	5,4	b
	Nacht	1,5	15,0	1,4	10,5	2,6	22,1	3,4	30,5	a
								1,0	7,0	b
	Test	3,9	17,5	2,5	9,25	2,7	10,8	3,5	15,7	a
								1,7	8,55	b
Lu	Tag	4,5	45,0	5,1	63,7	2,4	48,0			
	Nacht	1,7	17,0	1,2	27,0	1,5	15,0	kein Test		
	Test	4,7	30,5	3,1	24,8	3,0	16,5			
Ba	Tag	Ø		kein Test		Ø		Ø		
	Nacht	Ø				Ø		Ø		
	Test	Ø				Ø		Ø		
Ge	Tag	0,5	4,25	kein Test		0,5	4,0	0,1	0,6	
	Nacht	0,3	2,1			0,4	3,0	Ø		
	Test	0,1	0,7			0,6	1,5	0,9	3,6	
La	Tag	)		kein Test		0,3	1,95	)		
	Nacht	)0,3	5,25			0,2	2,0	)0,16	12,0	
	Test	0,3	1,8			0,7	3,5	1,0	7,0	

a = Untersuchung nach 7-tägiger Medikamentenpause
b = Untersuchung nach 3-tägiger Medikamentenpause

Tab. 6. Klinische Normalwerte für Erwachsene

- Hämatologie		
Leucozyten	(Leuco)	4,8 - 10,8 x 10^3
Erythrozyten	(Ery)	4,2 - 6,2 x 10^6
Hämoglobin	(Hb)	12 - 18 g/100 ml
Hämatokrit	(Hk)	37 - 52 Vol.%
Mittleres Erythrozytenvolumen	(MCV)	80 - 98 /um^3
Mittlerer Hämoglobingehalt der einzelnen Erythrozyten	(MCH)	27 - 31 /u/ug
Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten	(MCHC)	32 - 36 g/100 ml
- Enzyme		
Glutamatoxalacetat-Transaminase	(SGOT)	4 - 19 mU/ml
Glutamatpyruvat-Transaminase	(SGPT)	6 - 19 mU/ml
Alkalische Phosphatase	(AP)	bis 190 mU/ml
y-Glutamyl-Transpeptidase	(yGT)	bis 28 mU/ml
- Harnpflichtige Substanzen		
Harnstoff	(H'st)	10 - 50 mg/100 ml
Kreatinin	(Krea)	0,6 - 1,7 mg/100 ml
- Elektrolyte und Spurenelemente		
Natrium	(Na)	135 - 145 mval/l
Kalium	(K)	3,5 - 5,0 mval/l
Kalzium	(Ca)	4,2 - 5,3 mval/l
Chlorid	(Cl)	95 - 105 mval/l
Phosphor	(P)	2,5 - 4,5 mg/100 ml
Eisen	(Fe)	75 - 175 /ug/100 ml
- Eiweiß		
Gesamteiweiß	(Prot)	6 - 8 g/100 ml
Albumin	(Alb)	3,5 - 5,0 g/100 ml
- Bilirubin gesamt	(Bili)	0,14 - 0,12 mg/100 ml

Tab.7. Laborparameter nach 7-tägiger Behandlung mit Ro8-9058

	Leuko	Ery	Hb	Hk	MCV	MCH	MCHC	H'st	Krea	Bili	Alb	Prot	Fe	P	Ca	Cl	K	Na	SGOT	SGPT	AP	yGT
Be	4,9	4,53	13,5	39,9	87	29,7	33,8	45	0,7	0,3	4,8	7,1	-	3,7	4,7	99	4,3	142	9	5	272	62
Ka	6,1	4,19	12,7	37,5	89	29,8	33,5	34	0,9	0,4	3,6	5,8	116	3,6	4,0	103	4,4	138	7	10	137	32
Ma	6,8	3,86	12,0	34,5	89	30,4	34,2	42	1,6	0,3	4,3	7,2	85	4,1	4,8	97	5,1	137	5	3	162	17
Ne	3,8	3,07	10,7	29,6	95	35,0	36,2	24	0,8	0,4	4,4	6,9	67	3,5	4,4	97	4,1	135	8	5	152	17
Sc	5,6	4,05	11,9	36,1	88	29,1	32,9	45	1,1	0,4	4,4	6,9	70	4,1	4,6	98	4,3	141	7	5	159	14
St	5,7	3,67	12,0	33,7	91	32,7	35,6	42	0,9	0,4	3,7	6,4	69	3,3	4,1	101	3,6	135	6	4	235	26
Lu	6,9	4,72	14,3	41,5	87	30,3	34,3	34	0,7	0,5	4,6	6,7	-	4,9	4,4	101	3,9	139	5	4	184	13
Ba	4,6	3,75	8,8	27,9	74	23,6	31,5	42	0,8	0,6	4,1	7,1	120	4,3	4,5	102	3,7	141	16	8	166	48
Ge	7,3	4,75	14,7	43,6	92	31,0	33,7	41	1,1	0,9	4,6	7,4	126	3,7	4,6	98	4,0	140	6	6	102	10
La	5,6	4,64	13,6	40,4	87	29,3	33,5	15	0,8	0,4	4,6	6,6	114	3,2	4,2	102	3,9	138	6	4	129	10

Tab.8. Laborparameter nach 3- bzw. 7-tägiger Diät

	Leuko	Ery	Hb	Hk	MCV	MCH	MCHC	H'st	Krea	Bili	Alb	Prot	Fe	P	Ca	Cl	K	Na	SGOT	SGPT	AP	YGT
Be*	8,4	4,55	14,0	41,2	91,0	30,9	34,1	49	0,6	0,6	4,6	6,6	99	3,2	4,7	99	4,2	139	8	5	245	50
Ka	5,7	4,63	13,7	42,5	92	29,5	32,3	36	1,0	0,6	4,2	6,3	-	4,0	4,1	103	4,3	136	9	10	128	26
Ne								22	0,7	0,5	4,8	7,2	91	3,1	4,6	100	4,4	139	7	5	158	19
Sc	4,3	4,22	12,7	37,9	89	30	33,6	36	1,2	0,3	4,7	6,8	-	4,0	4,6	97	4,1	141	6	3	182	17
St*	5,3	4,71	14,0	43,9	93	29,6	32,0	40	0,9	0,5	4,2	6,7	-	3,9	4,1	105	4,0	137	6	4	207	23
Ba	3,4	3,4	7,4	23,7	69	21,8	31,1	46	0,8	0,7	4,0	6,4	35	9,7	4,3	103	3,7	139	17	10	165	43
Ge	6,8	4,83	15,0	44,0	91	31,1	34,1	41	1,1	1,2	4,9	7,5	115	3,6	4,8	97	3,9	141	9	8	126	10
La	5,3	4,67	13,8	40,7	86	29,6	33,7	23	0,8	0,6	4,5	6,4	88	4,0	4,3	105	3,9	139	5	4	127	8
Ka**	5,2	5,36	16,7	46,2	86	31,0	36,0	27	0,9	0,6	4,1	6,7	121	3,3	4,2	100	4,2	135	8	8	150	26
Be**	4,1	4,17	12,3	35,1	84	29,5	34,9	38	0,6	0,6	4,2	6,8	150	3,8	4,6	98	4,2	136	12	13	334	83
St**	4,7	3,75	11,6	33,0	87	31,1	35,3	38	0,7	0,5	3,7	6,4	135	3,6	4,1	103	3,6	137	6	4	206	20

* = Nach 3-tägiger Medikamentenpause
** = Nach 7-tägiger Medikamentenpause

Tab.9. Laborparameter nach 7-tägiger Behandlung mit Glibornurid

	Leuko	Ery	Hb	Hk	MCV	MCH	MCHC	H´st	Krea	Bili	Alb	Prot	Fe	P	Ca	Cl	K	Na	SGOT	SGPT	AP	yGT
Be	5,6	4,87	14,6	43,6	88,0	29,6	33,3	40	0,8	0,8	4,9	7,2	124	3,7	4,8	99	4,0	139	8	9	275	66
Ka	7,9	4,62	14,5	41,5	89,0	31,5	35,0	32	1,1	0,5	4,3	6,7	106	3,2	4,4	102	4,3	138	9	13	143	24
Ma	6,6	4,18	12,0	36,9	87,0	28,6	32,5	52	1,5	0,5	4,4	7,3	83	3,8	4,7	96	4,7	138	5	3	162	17
Ne	4,2	3,7	11,6	35,7	94,0	31,2	32,5	26	0,8	0,5	4,6	7,0	102	3,8	4,6	101	4,2	138	8	4	130	11
Sc	6,7	4,3	13,1	38,3	89,0	30,7	34,6	40	1,1	0,3	4,5	6,9	88	4,1	4,5	102	4,4	139	7	4	156	9
St	7,6	3,96	12,3	37,0	93,0	31,1	33,4	40	0,9	0,8	4,3	7,2	63	3,6	4,7	101	4,0	140	6	5	222	16
Lu	6,4	5,33	16,1	47,2	89	30,3	34,2	40	0,7	0,9	4,9	7,0	131	4,0	4,5	97	3,9	137	6	5	215	16
Ba	3,9	3,69	8,1	25,5	69	22,2	31,8	46	0,8	0,6	3,9	6,7	39	4,3	4,3	97	3,4	136	17	11	165	53
Ge	6,7	4,78	14,9	44,0	92	31,2	33,7	25	1,0	0,8	4,5	7,0	94	4,0	4,4	92	3,6	133	8	8	111	10
La	6,2	4,99	14,2	42,8	85	28,3	33,3	22	0,8	0,6	4,6	6,5	118	4,3	4,3	103	4,2	137	7	6	137	13

Tab.10. Laborparameter nach 7-tägiger Behandlung mit Glibornurid + Ro8-9058

	Leuko	Ery	Hb	Hk	MCV	MCH	MCHC	H´st	Krea	Bili	Alb	Prot	Fe	P	Ca	Cl	K	Na	SGOT	SGPT	AP	yGT
Be	5,1	4,52	13,5	40,0	88	29,2	33,2	47	0,7	0,5	4,7	6,6	108	3,7	4,6	103	4,3	139	8	5	235	53
Ka	6,6	4,64	13,5	41,0	88	29,1	32,9	33	0,9	0,4	4,2	6,7	144	3,9	4,4	101	4,9	139	12	16	152	34
Ma	-	-	-	-	-	-	-	34	1,4	0,3	4,1	7,1	70	3,6	4,5	97	4,7	138	5	5	162	15
Ne	4,4	3,66	11,7	34,8	94	31,9	33,5	33	0,8	0,5	4,5	7,2	108	3,9	4,7	103	4,1	139	6	4	126	14
Sc	6,8	4,21	12,6	37,3	88	29,7	33,5	40	1,1	0,4	4,6	6,9	65	4,2	4,6	100	4,6	140	6	4	148	11
St	7,6	3,84	11,9	35,6	92	31,0	33,4	45	0,9	0,5	3,8	6,6	76	3,8	4,4	103	4,2	142	6	4	195	17
Lu	7,1	5,34	15,4	47,6	89	28,7	32,3	28	0,8	0,8	4,7	6,7	-	4,8	4,5	100	4,0	135	6	4	222	17

Tab.11. Blutzuckertagesprofile nach 3- bzw. 7-tägiger Diät

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be*	293	296	328	418	396	362	340	324	346	311	304	300	338	348	339	324	300	294
Ka*	334	302	343	409	413	374	363	330	344	-	323	304	339	361	343	322	300	281
Ne	234	217	240	268	260	247	231	234	228	232	222	199	199	238	247	232	222	212
Sc	335	330	378	421	428	417	390	363	371	382	383	359	394	422	422	408	392	375
St*	-	261	271	301	314	298	279	258	255	263	244	235	273	290	280	272	252	240
Ba	169	170	187	235	250	250	220	202	206	210	196	175	183	217	220	214	200	191
La	198	196	228	260	266	244	224	213	201	201	192	174	165	190	217	226	200	192
Ge	196	195	206	238	259	244	221	210	210	204	195	188	181	206	218	205	-	195
n	6	7	7	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7	6	7
MW	244,33	238,71	264,71	304,57	312,86	296,29	275,43	258,57	259,29	248,67	250,71	233,43	247,71	274,86	278,14	268,43	261,00	240,86
SE	72,84	60,23	71,24	78,60	76,52	71,48	72,41	63,57	69,90	69,32	74,32	71,82	89,65	87,51	78,11	73,57	74,47	67,60
SEM	29,74	22,76	26,92	29,71	28,92	27,02	27,37	24,03	26,42	28,30	28,09	27,14	33,89	33,08	29,52	27,81	30,40	25,55
BE**	293	288	313	365	378	368	338	308	313	316	315	293	314	334	335	321	303	291
Ka**	-	234	265	317	329	301	275	256	256	266	250	227	233	264	280	265	233	229
St**	-	187	217	250	252	255	234	221	218	218	218	202	217	244	255	241	230	-

* = Nach 7-tägiger Medikamentenpause
** = Nach 3-tägiger Medikamentenpause

Tab.12. Blutzuckertagesprofile nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	272	273	327	374	391	362	345	324	335	332	334	317	336	366	340	329	315	301
Ka	244	240	274	325	322	296	258	267	250	263	246	230	254	269	265	247	232	-
Ma	316	308	346	375	396	373	377	365	356	353	347	349	364	381	366	362	367	357
Ne	183	182	201	221	245	240	224	210	204	199	190	186	190	206	207	208	193	193
Sc	173	172	215	278	-	256	259	240	259	245	239	228	240	287	299	282	271	-
St	219	212	246	267	285	291	272	247	232	243	252	228	258	286	299	290	268	262
Ba	119	114	154	178	186	172	163	126	130	126	102	87	112	140	136	126	119	106
La	167	158	186	260	254	226	201	166	187	186	149	120	149	182	170	155	130	123
Ge	137	139	170	190	207	195	184	168	177	155	134	129	147	155	137	142	133	112
n	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8
MW	206,1	203,1	234,8	274,5	287,56	268,1	253,3	234,3	238,8	236,9	224,0	211,4	232,3	258,5	254,3	244,9	232,7	218,75
SE	61,61	61,21	64,30	68,44	73,83	65,33	67,23	72,87	69,51	72,45	80,98	83,86	82,61	84,71	85,56	83,23	86,22	98,31
SEM	19,48	19,36	20,33	21,64	24,61	20,66	21,26	23,04	21,98	22,91	25,61	26,52	26,12	26,79	27,06	26,32	27,27	34,76
n	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	5
MW	177,43	173,86	206,57	245,57	249,83	239,43	223,00	203,43	205,57	202,43	187,43	172,57	192,86	217,86	216,14	207,14	192,29	159,20
SE	43,53	42,72	42,28	52,10	49,79	46,25	41,89	51,59	45,46	50,83	60,41	60,01	58,85	62,56	71,90	67,83	66,17	67,23
SEM	16,45	16,15	15,98	19,69	20,33	17,48	15,83	19,50	17,18	19,21	22,83	22,68	22,24	23,64	27,18	25,64	25,01	30,06
n	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5
MW	232,33	230,00	260,67	298,67	323,80	298,67	287,83	269,33	274,00	273,17	268,17	258,17	276,83	306,50	305,83	296,50	285,50	281,80
SE	54,24	52,79	60,90	62,34	66,93	56,00	59,68	60,94	59,31	58,44	60,36	61,70	63,82	63,30	54,73	52,08	57,91	60,21
SEM	22,14	21,55	24,86	25,45	29,93	22,86	24,36	24,88	24,21	23,86	24,64	25,19	26,05	25,84	22,34	21,26	23,64	26,93

Tab.13. Blutzuckertagesprofile nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50+25 mg Glibornurid

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	263	264	310	359	357	328	334	334	328	313	329	324	351	355	331	313	318	302
KA	197	197	240	295	330	292	260	247	245	243	222	205	210	240	231	212	191	-
MA	271	278	270	303	328	323	316	321	308	320	312	310	326	390	360	355	339	-
Ne	196	175	194	220	225	205	210	211	210	213	186	181	174	200	203	195	193	188
Sc	222	225	235	276	290	297	279	248	242	237	224	236	258	270	254	247	235	227
St	224	224	221	252	260	265	259	242	234	232	230	226	241	265	259	259	252	228
Lu	252	234	249	240	326	298	280	256	252	272	255	250	330	310	325	306	299	-
Ba	126	125	142	176	203	204	182	145	137	122	105	85	93	132	138	129	124	112
La	163	159	175	197	200	187	175	150	143	135	131	120	114	148	157	150	138	136
Ge	165	166	180	187	194	196	194	182	177	182	172	153	151	171	179	172	175	-
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	110	10	10	10	6	6
MW	207,90	209,70	221,60	260,6	271,3	259,5	248,6	233,7	227,0	226,9	216,6	209,0	225,6	246,1	234,7	233,8	226,4	198,83
SE	47,428	48,78	49,92	64,79	62,66	55,82	56,03	63,70	64,16	66,80	71,63	77,00	92,08	84,37	76,59	75,12	74,82	69,13
SEM	14,998	15,42	15,79	20,49	19,82	17,65	17,72	20,14	20,29	21,12	22,65	24,35	29,11	26,28	24,22	23,76	23,66	28,22
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	5
MW	184,71	181,57	198,14	229,00	243,14	235,14	222,71	203,71	197,43	194,86	181,43	172,29	178,43	203,71	203,00	194,86	186,86	178,20
SE	35,40	36,33	35,75	46,14	52,03	47,75	42,42	44,80	47,50	49,76	48,84	56,00	63,29	55,97	47,33	48,30	46,72	52,73
SEM	13,38	13,73	13,51	17,44	19,66	18,05	16,03	16,93	17,95	18,81	18,46	21,17	23,92	21,16	17,89	18,26	17,66	23,58
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4
MW	238,00	233,33	246,50	291,67	297,67	286,00	279,67	268,67	262,33	264,50	256,00	254,50	280,00	298,67	288,67	279,17	272,67	236,25
SE	28,73	36,04	40,32	52,83	48,99	45,61	43,71	48,23	45,74	44,62	54,89	53,83	67,67	68,31	59,37	56,82	55,39	47,63
SEM	11,73	14,71	16,46	21,57	20,00	18,62	17,85	19,69	18,67	18,21	22,41	21,98	27,63	27,89	24,24	23,20	22,61	23,81

Tab.14. Blutzuckertagesprofile nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50+25 mg Glibornurid und 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	229	232	260	305	322	295	268	254	238	249	236	263	278	263	243	239	230	233
Ka	211	207	254	274	298	297	273	242	245	254	223	212	225	256	250	233	220	208
Ma	293	292	311	327	337	326	-	-	298	293	299	294	286	307	327	318	310	293
Ne	188	180	188	202	206	207	205	192	194	194	-	176	165	199	204	210	190	178
Sc	177	178	184	238	247	241	219	207	211	205	195	191	204	216	220	222	218	207
St	201	209	240	265	295	256	240	239	-	237	225	211	233	247	251	241	210	221
Lu	230	231	226	285	299	275	254	240	251	257	248	248	293	321	312	300	278	270
n	6	6	6	6	6	6	5	5	5	6	5	6	6	6	6	6	6	6
MW	219,67	220,33	234,83	270,33	284,33	266,67	237,20	226,40	238,40	240,17	239,60	229,17	246,67	262,17	258,00	256,83	239,33	233,67
SE	41,82	42,27	47,57	45,54	49,09	41,77	25,53	25,81	40,10	37,95	36,21	43,23	55,58	52,95	47,22	47,00	45,44	41,98
SEM	17,07	17,26	19,42	18,59	20,04	17,05	11,42	11,54	17,93	15,49	16,19	17,65	22,69	21,62	19,28	19,19	18,55	17,14

Tab.15. Insulintagesprofil nach 7-tägiger Diät

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Ka	9	5	12	17	18	9	14	10	32	-	14	8	22	18	19	21	11	17
Ne	0	0	6	9	12	12	5	2	15	14	9	22	5	7	29	27	27	28
St	-	10	18	22	23	20	16	14	33	26	15	14	27	28	26	25	23	19
Sc	6	2	10	10	11	12	4	8	13	11	10	10	11	11	11	13	12	11
Ba	21	17	29	-	83	66	50	33	69	81	60	37	51	60	56	50	43	49
Ge	12	9	21	29	39	25	17	14	35	21	21	18	22	21	21	22	-	20
La	8	7	17	24	18	9	11	11	8	34	20	16	12	18	24	20	14	17
n	6	7	7	6	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7	6	7
MW	9,33	7,14	16,14	18,50	29,40	21,86	16,71	13,14	29,29	31,17	21,29	15,00	21,43	23,29	26,57	25,43	21,67	23,00
SE	6,78	5,64	7,65	7,97	25,52	20,36	15,53	9,67	20,63	25,78	17,66	11,09	15,13	17,55	14,20	11,70	12,26	12,53
SEM	2,85	2,13	2,89	3,25	9,64	7,69	5,87	3,65	7,80	10,52	6,68	4,19	5,72	6,63	5,37	4,42	5,00	4,74

Tab.16. Insulintagesprofil nach 7-tägiger Behandlung mit 3x2oo mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Ka	12	10	23	28	21	14	14	13	13	19	13	8	18	22	24	18	11	13
Ne	0	0	5	25	-	23	6	1	12	8	7	6	7	7	14	13	15	-
St	17	19	33	32	30	29	22	15	16	-	14	17	23	28	34	33	-	30
Sc	8	11	9	10	8	5	1	1	9	4	2	3	5	17	17	10	11	11
Ba	24	23	41	51	78	79	64	51	68	66	44	38	62	72	67	61	57	54
Ge	-	10	32	34	31	20	18	16	20	23	20	18	25	24	19	15	15	11
La	10	9	18	27	24	19	13	14	29	37	21	18	30	27	26	23	20	21
n	9	10	10	10	9	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9	9
MW	13,67	12,60	22,6	28,20	27,89	23,60	18,10	15,20	22,10	24,00	17,80	15,90	24,10	26,30	26,70	24,60	21,56	23,56
SE	11,37	10,08	14,74	13,93	21,83	21,96	19,51	16,29	18,92	21,55	15,69	13,71	18,43	18,97	17,86	18,88	16,14	17,25
SEM	3,79	3,19	4,66	4,41	7,28	6,94	6,17	5,15	5,98	7,18	4,96	4,34	5,83	6,00	5,65	5,97	5,38	5,75
n	6	7	7	7	6	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7	6	6
MW	11,83	11,71	23,00	29,57	32,00	27,00	19,72	15,86	23,86	26,17	17,29	15,43	24,29	28,14	28,71	24,71	21,50	23,33
SE	8,16	7,43	13,23	12,23	24,01	24,12	20,76	16,78	20,54	22,75	13,56	11,72	19,01	20,62	18,13	17,71	17,71	16,74
SEM	3,33	2,81	5,00	4,62	9,80	9,12	7,85	6,34	7,76	9,29	5,13	4,43	7,18	7,79	6,85	6,69	7,23	6,83
n	6	6	6	6	5	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	5	5
MW	12,82	12,33	18,67	23,67	19,40	17,33	12,00	9,67	15,17	14,20	13,33	12,83	17,67	19,67	21,83	21,50	18,20	22,60
SE	13,47	12,48	16,81	14,62	14,72	13,47	14,51	13,54	11,75	17,87	16,56	14,78	16,12	13,13	14,41	18,36	12,40	17,13
SEM	5,50	5,10	6,86	5,97	6,58	5,50	5,92	5,53	4,80	7,99	6,76	5,99	6,58	5,36	5,88	7,50	5,54	7,66

Tab.17. Insulintagesprofil nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50+25 mg Glibornurid

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	6	8	11	12	17	8	3	9	10	14	12	13	22	16	12	16	16	16
Ka	16	18	29	34	46	33	29	28	39	39	27	22	35	34	40	36	39	-
Ne	0	0	2	11	19	17	14	11	15	17	15	3	1	8	8	8	8	6
St	13	13	13	22	28	37	34	24	95	42	31	29	49	38	41	39	32	35
Sc	13	11	17	21	22	22	19	16	26	22	23	17	-	24	25	24	28	23
Ba	25	25	36	78	107	168	150	110	115	115	62	63	49	69	62	66	80	71
Ge	16	19	38	29	33	31	35	30	35	54	52	33	34	42	40	39	37	37
La	11	14	15	21	24	23	19	17	29	21	23	21	20	26	25	22	23	20
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	8
MW	15,50	15,40	21,50	30,00	36,40	39,50	35,3	29,90	44,00	39,80	30,60	26,70	30,00	32,10	32,10	31,40	32,60	31,13
SE	9,58	9,11	12,00	19,98	26,97	46,32	41,59	29,47	34,67	30,39	16,01	17,42	15,53	17,01	17,13	17,00	20,19	19,95
SEM	3,03	2,88	3,80	6,32	8,53	14,65	13,15	9,32	10,96	9,61	5,06	5,51	5,18	5,38	5,42	5,38	6,38	7,05
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	6
MW	13,43	14,29	21,43	30,86	39,86	47,29	42,86	33,71	50,57	44,29	33,29	26,86	31,33	34,43	34,43	33,43	35,29	32,00
SE	7,46	7,83	13,25	22,00	30,93	53,69	47,93	34,33	38,37	33,94	17,15	18,59	18,40	18,90	17,04	18,24	22,27	22,16
SEM	2,82	2,96	5,01	8,31	11,69	20,29	18,12	12,97	14,50	12,83	6,48	7,03	7,51	7,14	6,44	6,89	8,47	9,05
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	5
MW	14,50	13,00	16,17	23,00	25,67	23,33	20,83	19,00	37,00	28,17	23,67	21,33	26,40	25,00	25,67	25,17	24,50	24,20
SE	11,91	10,94	10,44	13,39	11,09	13,00	13,04	10,26	32,09	26,06	10,03	15,15	18,46	12,65	16,27	14,16	13,23	14,13
SEM	4,86	4,46	4,26	5,47	4,53	5,31	5,33	4,19	13,10	6,55	4,10	6,18	8,26	5,16	6,64	5,78	5,40	6,32

Tab.18. Insulintagesprofil nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50+25 mg Glibornurid und 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	14	14	18	19	22	14	13	13	11	11	13	10	15	17	13	16	11	16
Ma	37	37	54	48	65	41	41	37	56	53	48	42	51	51	56	52	46	50
Ne	3	1	6	33	27	17	16	8	12	9	12	5	8	17	19	11	9	13
St	27	26	40	54	50	44	32	33	45	52	28	26	39	28	25	32	28	-
Lu	18	16	16	23	17	17	15	13	14	17	13	12	15	14	14	14	15	16
Sc	5	14	17	29	16	13	11	13	26	15	15	13	22	20	19	28	17	15
n	6	6	6	6	6	6	66	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5
MW	17,33	18,00	25,17	34,33	32,83	24,33	21,33	19,50	27,33	26,17	21,50	18,00	25,00	24,50	24,33	25,50	21,00	22,00
SE	13,03	12,25	18,00	13,91	20,07	14,19	12,21	12,23	19,05	20,60	14,29	13,67	16,55	13,84	16,10	15,39	13,93	15,70
SEM	5,32	5,00	7,35	5,68	8,20	5,79	4,98	4,99	7,78	8,41	5,84	5,58	6,76	5,65	6,57	6,28	5,69	7,02

Tab.19. Tagesprofil der unveresterten Fettsäuren (NEFA) nach 7-tägiger Diät

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be*	1245	1115	1050	980	775	665	690	665	720	585	465	415	465	400	380	400	530	585
Ka*	1370	1115	960	1060	880	720	1060	930	1090	-	880	820	780	610	490	440	455	530
Ne	-	1415	1275	980	745	585	655	990	1310	920	655	745	990	675	480	445	410	455
Sc	1610	1610	1660	1240	1080	1240	1395	1440	1240	1100	1160	1390	1300	1040	970	890	1020	1100
St*	-	945	740	600	610	530	570	680	705	585	475	505	530	570	430	440	430	440
Ba	1330	940	870	-	510	500	710	700	830	610	500	500	560	450	330	320	280	280
Ge	1040	1040	850	710	630	580	660	610	550	550	560	550	730	660	580	530	-	430
La	1040	900	930	790	650	600	630	670	610	500	580	580	550	560	430	360	330	-
n	5	7	7	6	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7	6	6
MW	1278,00	1137,86	1040,71	896,67	729,29	679,29	811,43	860,00	905,00	710,83	687,14	727,14	777,14	652,14	530,00	489,29	487,50	539,17
SE	242,22	271,64	319,67	239,05	193,40	256,75	303,10	292,92	307,99	241,46	248,16	316,83	283,06	186,59	208,25	189,04	268,99	286,57
SEM	108,32	102,67	120,82	97,59	73,10	97,04	114,56	110,71	116,41	98,58	93,79	119,75	106,99	70,52	78,71	71,45	109,82	116,99
Be**	1185	1130	1165	1080	935	-	920	980	1275	935	655	690	870	745	455	425	445	515
St**	-	1115	765	620	535	550	535	550	585	485	500	515	600	550	435	370	320	350
Ka**	1430	1210	910	845	735	685	620	685	670	600	500	685	700	565	450	350	320	320

* = Nach 7-tägiger Medikamentenpause
** = Nach 3-tägiger Medikamentenpause

Tab.20. Tagesprofil der unveresterten Fettsäuren nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	1550	1360	1470	1650	1200	930	690	650	810	970	910	980	1080	980	770	550	375	320
Ka	2150	1450	1510	1240	1320	1380	1120	940	830	690	590	515	475	435	535	515	435	380
Ma	1080	940	1000	1020	850	710	710	810	750	630	690	710	830	650	550	475	360	300
Me	1280	1340	1260	1200	1100	830	570	455	415	355	395	280	355	300	260	240	220	-
Sc	2000	1410	930	910	810	710	570	550	570	590	535	730	690	690	610	530	495	495
St	1780	1700	1660	1240	1060	850	590	495	475	-	475	455	670	630	690	730	-	555
Lu	1380	1040	900	880	870	670	590	610	620	610	655	850	1060	980	1110	1110	960	940
Ba	1300	1290	1270	1030	830	590	470	460	460	490	520	500	550	460	400	400	420	410
Ge	-	910	1030	890	680	490	460	410	460	410	380	420	365	300	300	320	330	320
La	1120	2000	1610	1120	820	560	470	490	530	520	460	440	610	520	460	490	550	670
n	9	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9	9
MW	1515,56	1160,00	1264,00	1118,0	954,00	772,00	624,00	587,00	592,00	585,00	561,00	588,00	668,50	594,50	568,50	536,00	460,56	487,78
SE	383,21	180,73	288,30	233,04	203,86	253,81	194,43	170,93	154,24	179,83	159,30	219,37	257,00	243,41	249,27	241,84	210,14	209,61
SEM	127,74	57,15	91,17	73,69	64,47	80,26	61,49	54,05	48,77	59,94	50,38	69,37	81,27	76,97	78,82	76,48	70,05	69,87
n	6	7	7	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7	6	6
MW	1605,00	1442,86	13242,9	1090,00	954,71	772,86	607,14	542,86	534,29	509,17	479,29	477,14	530,71	476,43	465,00	460,71	408,33	471,67
SE	428,38	340,48	282,24	149,44	221,80	300,15	232,86	180,32	139,95	121,10	75,69	135,33	137,16	150,19	158,14	159,85	118,35	128,09
SEM	174,89	128,69	106,68	56,48	83,83	113,45	88,01	68,15	52,90	49,44	28,61	51,15	51,84	56,77	59,77	60,42	48,32	52,29
n	6	6	66	6	6	66	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	5	5
MW	1511,67	1298,33	1203,33	1150,00	981,67	783,33	620,00	595,00	606,67	631,00	610,00	667,50	780,83	705,00	665,00	605,83	482,00	522,00
SE	337,43	273,67	313,35	285,66	159,43	101,72	62,93	127,36	153,29	219,78	183,58	257,68	272,66	254,62	279,27	293,06	284,44	258,18
SEM	137,75	111,73	127,92	116,62	65,09	41,53	25,69	51,99	62,58	98,29	74,94	105,20	111,31	103,95	114,01	119,64	127,21	115,46

Tab.21. Tagesprofil der unveresterten Fettsäuren (NEFA) nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50+25 mg Glibornurid

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	1780	1360	1520	1225	1205	1050	1130	1340	1205	1245	1070	1030	1185	930	755	600	565	580
Ka	1960	1520	1305	1145	1105	1010	1050	1010	950	795	620	720	850	740	505	505	640	-
Ma	-	1185	915	775	660	620	580	700	755	600	530	580	530	450	350	390	370	330
Ne	1245	1050	835	815	620	600	600	650	680	545	600	545	580	530	485	450	460	430
Sc	1305	1165	1145	1050	990	895	815	755	660	600	565	600	580	600	620	-	990	835
St	1205	1145	1010	930	775	795	835	875	815	795	775	850	915	720	640	620	660	620
Lu	1290	1200	1200	855	830	920	1010	955	1060	885	1150	920	905	920	1180	990	980	-
Ba	-	1110	930	810	650	550	530	510	580	650	500	536	630	560	500	450	460	450
Ge	990	880	730	660	610	500	480	430	450	350	580	610	660	500	430	420	380	350
La	1610	990	610	600	680	730	700	710	810	1040	1130	880	840	530	480	460	480	-
n	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	7
MW	1423,13	1160,50	1020,00	886,5	812,50	767,00	773,00	793,50	796,5	750,50	752,00	726,50	767,50	648,00	594,50	542,78	598,50	513,57
SE	327,13	180,73	275,86	202,16	215,54	196,91	231,75	264,27	226,39	260,00	262,64	179,82	206,62	171,97	235,74	184,78	225,54	178,20
SEM	115,67	57,15	87,24	63,93	68,16	62,27	73,28	83,57	71,59	82,22	83,05	56,86	65,34	54,38	74,55	61,59	71,32	67,35
n	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	7	5
MW	1385,83	1122,86	937,86	858,57	775,71	725,71	715,71	705,71	706,43	682,14	681,43	676,43	722,14	597,14	522,86	484,17	581,43	537,00
SE	345,16	200,87	239,53	197,63	196,22	187,94	199,80	200,47	166,55	220,02	214,92	142,85	141,53	96,04	77,34	72,00	206,92	193,44
SEM	140,91	75,92	90,53	74,70	74,17	71,03	75,52	75,77	62,95	83,16	81,23	53,99	53,50	36,30	29,23	29,39	78,21	86,51
n	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	5
MW	1365,00	1184,17	1104,17	941,67	846,67	813,33	828,33	879,17	862,50	778,33	781,67	754,17	782,50	691,67	671,67	610,00	670,83	559,00
SE	235,29	101,07	245,30	169,40	219,36	177,36	218,19	252,26	221,11	263,62	269,12	205,24	260,90	201,34	285,42	233,77	262,19	193,27
SEM	105,23	41,26	100,15	69,16	89,55	72,41	89,08	102,98	90,27	107,62	109,87	83,79	106,51	82,20	116,52	104,55	107,04	86,43

Tab.22. Tagesprofil der unveresterten Fettsäuren(NEFA) nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50+25 mg Glibornurid und 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	2550	2020	1570	1530	1240	850	630	555	670	650	670	515	535	455	570	690	890	
Ka	1860	1710	1610	1380	1140	850	690	670	590	475	375	455	575	475	415	275	280	260
Ma	1180	890	710	710	590	535	435	415	435	360	415	455	515	515	355	355	340	280
Ne	1710	1360	1200	1220	850	690	610	670	515	435	380	355	395	395	355	340	260	340
Sc	2020	1510	1550	1395	980	610	570	515	535	555	590	750	730	690	630	630	830	690
St	1670	1530	1410	1180	1080	810	570	415	395	395	435	455	475	515	555	455	320	320
Lu	2165	1360	1000	830	750	765	735	785	765	700	765	865	960	785	685	735	750	685
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
MW	1882,50	1445,00	1240,00	1144,17	915,00	710,00	591,67	559,17	552,50	515,83	542,50	565,83	601,67	559,17	525,00	534,17	565,00	463,00
SE	471,74	364,57	338,82	318,13	234,16	121,37	97,81	146,16	140,92	140,62	156,36	197,49	207,65	148,20	139,53	173,13	287,66	206,08
SEM	192,59	148,83	138,32	129,87	95,59	49,55	39,93	59,67	57,53	57,41	63,83	80,63	84,77	60,50	56,96	70,68	117,44	92,16

Tab.23. Laktattagesprofil nach 7-tägiger Diät

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be *	-	8,8	8,9	10,6	10,9	11,9	12,3	10,6	12,1	14,4	12,7	16,7	17,7	20,5	14,8	14,1	11,9	11,9
Ka *	-	10,4	9,2	9,2	9,9	9,7	8,3	8,8	9,6	-	9,7	8,9	18,7	25,7	19,9	16,9	15,5	11,5
Ne	13,0	11,9	12,3	10,9	12,3	13,7	8,2	10,3	12,5	10,9	12,0	12,0	11,5	30,5	26,6	19,6	17,0	18,5
Sc	12,1	9,5	10,0	7,6	8,1	8,8	9,1	7,3	9,6	10,8	11,0	8,7	14,1	15,5	15,5	14,2	13,6	14,2
St *	-	10,2	8,0	9,7	12,0	12,7	12,2	10,4	11,7	14,7	13,4	12,5	24,3	25,8	21,9	17,1	13,6	12,7
Ge	20,0	15,9	16,6	18,1	18,7	19,6	16,3	14,7	14,4	14,9	17,3	17,2	14,6	22,6	23,6	21,5	-	18,2
Ba	13,2	11,7	12,7	14,0	13,7	13,9	15,8	14,1	15,5	15,6	15,1	13,1	14,7	19,4	19,2	16,2	14,2	13,1
La	11,1	10,6	11,6	10,6	12,7	13,4	12,4	12,2	9,9	11,5	11,4	11,4	8,8	16,4	19,1	17,3	14,7	11,2
n	5	7	7	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	6	7	
MW	13,88	11,46	11,49	11,44	12,49	13,11	11,76	11,11	11,89	13,07	12,84	11,97	15,24	22,27	20,83	17,54	14,77	14,20
SE	3,52	2,13	2,83	3,53	3,32	3,50	3,40	2,71	2,39	2,22	2,62	2,87	5,03	5,49	3,58	2,36	1,31	3,01
SEM	1,57	0,81	1,07	1,33	12,6	1,32	1,28	1,02	0,90	0,91	0,99	1,08	1,90	2,07	1,35	0,89	0,53	1,14
Be**	10,9	8,9	13,4	10,4	9,7	10,0	13,5	9,2	7,9	10,2	12,8	9,6	9,7	19,8	17,3	14,7	15,1	14,7
Ka**	13,7	12,0	13,6	13,7	14,4	16,7	15,1	12,1	14,4	15,4	12,3	12,1	16,7	22,0	18,7	15,1	13,7	11,8
St**	-	17,4	15,1	15,4	19,8	17,5	16,7	16,6	20,7	22,2	21,5	10,9	17,1	31,1	29,6	25,9	19,8	20,7

* = Nach 7-tägiger Medikamentenpause
** = Nach 3-tägiger Medikamentenpause

Tab.24. Laktattagesprofil nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	7,8	6,0	6,6	6,5	7,3	6,9	8,1	5,7	6,6	7,3	8,7	5,9	9,5	11,2	9,3	10,3	9,9	10,1
Ka	9,5	9,0	8,5	8,0	9,6	9,2	8,3	7,4	9,2	12,0	9,9	10,0	16,4	15,0	12,5	12,0	9,7	8,7
Ma	19,9	10,6	10,6	8,9	9,1	9,0	8,6	9,8	11,0	11,9	11,5	10,9	13,7	22,7	19,8	18,4	16,0	14,0
Ne	7,6	7,9	6,6	6,2	6,9	7,3	7,8	6,2	8,5	7,9	8,7	10,2	12,6	14,6	15,0	15,4	12,8	11,7
Sc	-	12,1	9,1	7,1	12,8	10,3	8,5	9,6	12,9	16,8	16,4	10,8	10,7	17,4	21,5	16,5	15,1	11,1
St	8,9	7,5	7,3	5,8	7,4	6,7	7,9	7,5	16,7	16,2	17,0	12,6	20,6	24,1	27,5	24,2	23,2	19,6
Lu	7,3	6,0	5,5	5,4	5,6	5,1	5,3	5,1	6,4	6,9	6,3	4,6	6,2	9,2	-	7,7	5,9	5,8
Ge	23,3	15,4	13,6	14,3	15,8	15,5	-	13,7	13,3	14,6	14,4	14,6	18,2	21,7	20,2	16,4	14,6	13,4
Ba	11,4	11,7	12,7	12,9	12,7	13,8	15,0	13,6	16,2	14,7	12,3	12,4	15,1	18,9	17,9	15,1	14,5	11,7
La	14,5	14,1	14,1	12,8	14,3	15,0	13,1	10,0	11,1	-	11,3	8,1	14,4	17,3	14,2	11,4	8,8	8,6
n	9	10	10	10	10	10	9	10	10	9	10	10	10	10	9	10	10	10
MW	12,24	10,03	9,48	8,79	10,15	9,88	9,18	8,86	11,19	12,03	11,65	10,01	13,74	17,21	17,54	14,74	13,05	11,47
SE	5,82	3,29	3,11	3,32	3,51	3,70	2,97	3,05	3,62	3,87	3,47	3,07	4,24	4,86	5,46	4,68	4,84	3,75
SEM	1,94	1,04	0,98	1,05	1,11	1,17	0,99	0,96	1,15	1,29	1,10	0,97	1,34	1,54	1,82	1,48	1,53	1,19
n	6	7	7	7	7	7	6	7	7	6	7	7	7	7	7	7	7	7
MW	12,53	11,10	10,30	9,59	11,36	11,11	10,10	9,71	12,56	13,70	12,86	11,24	15,43	18,43	18,40	15,86	14,10	12,11
SE	5,79	3,07	3,08	3,61	3,44	3,65	3,13	2,99	3,19	3,29	3,18	2,13	3,34	3,46	5,16	4,20	4,71	3,72
SEM	2,37	1,16	1,17	1,36	1,30	1,38	1,28	1,13	1,20	1,34	1,20	0,80	1,26	1,31	1,95	1,59	1,78	1,40
n	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6
MW	10,30	8,35	7,65	6,65	8,18	7,55	7,70	7,32	10,35	11,17	11,43	9,17	12,22	16,53	18,62	15,42	13,82	12,05
SE	5,40	2,49	1,86	1,25	2,52	1,84	1,22	2,01	4,01	4,50	4,40	3,16	4,87	6,03	6,86	5,88	5,89	4,58
SEM	2,41	1,02	0,76	0,51	1,03	0,75	0,50	0,82	1,64	1,84	1,80	1,29	1,99	2,46	3,07	2,40	2,40	1,87

Tab.25. Laktattagesprofil nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50+25 mg Glibornurid

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	-	13,5	12,0	11,1	9,2	9,7	8,8	9,7	11,2	11,3	10,2	11,6	11,1	10,2	10,4	12,5	11,6	11,1
Ka	9,9	9,9	9,9	10,2	12,1	13,4	12,8	11,8	12,7	12,4	13,5	10,6	19,0	18,4	14,8	11,8	11,7	-
Ma	12,9	11,8	12,0	11,7	12,1	12,1	12,4	10,2	12,0	13,5	13,3	12,1	19,1	19,2	16,1	17,0	14,7	12,7
Ne	11,7	11,2	10,3	10,5	12,1	13,7	15,5	12,7	12,7	15,5	17,4	13,1	12,7	12,7	17,4	15,1	16,7	14,3
Sc	15,4	15,4	17,0	16,5	17,4	17,7	18,7	17,4	17,8	13,6	13,5	11,4	20,0	22,5	18,6	15,4	22,7	20,3
St	-	-	8,0	8,1	9,4	9,2	9,4	10,5	11,0	13,0	19,6	16,0	16,0	21,5	21,3	17,4	13,5	19,1
Lu	11,9	7,9	7,2	7,3	7,0	7,2	6,0	7,8	7,6	8,1	8,8	7,3	9,9	12,0	8,6	9,7	8,1	-
Ge	20,1	25,2	16,6	18,1	16,6	16,5	16,5	-	15,9	16,7	14,7	14,1	17,0	21,6	20,8	20,6	18,8	17,7
Ba	14,0	13,2	13,7	14,9	16,0	16,9	16,8	15,8	15,4	18,3	15,5	13,9	15,3	17,9	18,8	16,1	15,4	14,9
La	9,6	9,0	9,4	10,7	12,1	13,0	12,0	9,4	9,9	9,2	9,0	8,8	8,9	14,9	13,9	10,8	10,1	9,8
n	8	9	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8
MW	13,19	13,01	11,61	11,91	12,4	12,94	12,89	11,7	12,62	13,16	13,55	11,89	14,90	17,09	16,07	14,64	14,33	14,99
SE	3,40	5,14	3,34	3,51	3,41	3,50	4,03	3,13	3,04	3,16	3,51	2,58	4,03	4,39	4,21	3,39	4,33	3,78
SEM	1,20	1,71	1,06	1,11	1,8	1,11	1,28	1,04	0,96	1,00	1,11	0,82	1,28	1,39	1,33	1,07	1,37	1,34
n	6	6	7	7	77	7	7	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6
MW	13,45	13,98	12,13	12,71	13,67	14,34	14,53	12,93	13,63	14,10	14,74	12,56	15,56	18,50	17,94	15,31	15,56	16,02
SE	3,97	5,96	3,63	3,76	2,99	2,94	3,24	3,10	2,84	3,02	3,35	2,44	3,80	3,69	2,80	3,31	4,31	3,83
SEM	1,62	2,43	1,37	1,42	1,13	1,11	1,23	1,26	1,07	1,14	1,27	0,92	1,43	1,39	1,06	1,25	1,63	1,57
n	4	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5
MW	12,98	11,96	11,08	10,87	11,20	11,60	11,80	11,38	12,05	12,50	13,80	11,92	14,80	16,35	15,40	14,52	14,55	15,50
SE	1,70	2,80	3,52	3,26	3,60	3,76	4,69	3,34	3,32	2,54	4,12	2,82	4,22	5,34	4,91	2,93	4,95	4,02
SEM	0,85	1,25	1,44	1,33	1,47	1,53	1,92	1,36	1,36	1,03	1,68	1,15	1,72	2,18	2,01	1,20	2,02	1,80

Tab.26. Laktattagesprofil nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50+25 mg Glibornurid und 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Be	11,2	7,5	6,9	9,1	6,8	8,2	8,2	7,8	8,8	10,3	12,9	13,3	18,5	17,2	13,2	13,3	10,4	8,7
Ka	14,4	12,2	9,6	10,0	13,1	13,6	15,4	15,0	15,0	16,6	16,1	14,5	17,4	21,8	17,9	17,3	12,9	11,2
Ma	13,4	9,5	8,1	6,6	7,4	8,7	11,9	10,7	11,3	11,9	12,6	9,8	11,3	15,8	17,1	11,5	10,5	7,5
Ne	10,8	7,4	8,5	7,7	9,7	10,0	9,7	8,0	8,2	9,1	11,1	9,4	10,0	18,1	16,9	15,0	12,0	9,4
Sc	15,3	10,3	9,5	12,0	14,3	15,4	14,5	13,0	14,1	12,8	12,6	11,9	17,7	21,0	19,5	16,8	16,5	16,1
St	9,3	9,2	13,6	10,2	7,5	8,7	10,4	9,8	13,2	15,0	13,3	12,2	21,2	26,2	20,6	18,5	14,3	-
Lu	7,9	7,3	6,2	6,0	7,0	7,0	6,9	9,0	6,6	6,8	7,8	7,9	8,6	12,8	11,1	9,0	7,4	7,2
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5
MW	11,32	8,53	8,80	8,60	8,78	9,67	10,27	9,72	10,37	10,98	11,72	10,75	14,55	18,52	16,40	14,02	11,85	9,78
SE	2,69	1,29	2,63	2,28	2,90	2,97	2,70	1,94	2,97	2,89	2,06	2,04	5,22	4,63	3,64	3,49	3,21	3,64
SEM	1,10	0,53	1,07	0,93	1,18	1,21	1,10	0,79	1,21	1,18	0,84	0,83	2,13	1,89	1,49	1,42	1,31	1,63

Tab.27. Cholesterintagesprofil nach 7-tägiger Diät

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Ne	195	184	191	192	182	167	213	185	181	184	186	190	184	183	179	200	184	188
St	-	186	173	176	161	151	167	175	179	167	174	172	173	170	166	168	173	154
Sc	276	242	239	232	222	232	232	241	246	236	240	236	251	242	236	243	241	251
Ba	-	132	98	-	110	117	115	120	126	151	110	117	105	122	126	116	89	145
Ge	195	164	175	174	176	175	179	178	177	175	178	178	185	172	173	174	-	175
La	172	182	175	186	186	181	177	176	178	178	170	176	178	190	180	181	180	173
Ka	285	261	259	251	261	252	255	250	261	-	247	255	256	248	223	249	254	254

Tab.28. Cholesterintagesprofil nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Ne	195	169	175	167	170	172	164	169	160	157	165	168	169	171	165	158	162	-
St	172	160	175	172	169	169	140	157	167	-	167	173	175	170	157	171	-	174
Sc	271	236	228	225	225	213	219	222	227	211	220	227	228	225	226	224	230	232
Ba	142	124	112	97	115	105	277	195	201	218	211	198	202	193	265	181	180	168
Ge	-	176	178	175	177	176	165	168	172	168	166	166	172	164	-	159	159	174
La	178	170	170	161	153	166	159	165	158	162	157	159	157	154	151	131	142	138
Ka	288	254	266	266	264	252	240	236	236	240	226	226	244	234	246	232	236	234

Tab.29. Tagesprofil der Triglyceride nach 7-tägiger Diät

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Ne	93	92	107	121	123	116	136	112	114	136	137	130	123	130	133	146	131	133
St	-	168	153	179	186	188	201	217	228	220	214	193	201	211	199	202	198	179
Sc	265	231	232	256	259	260	249	248	292	273	274	260	290	304	292	288	290	278
Ba	-	120	92	-	154	176	158	158	150	187	136	130	140	153	155	137	105	130
Ge	292	252	269	270	292	288	289	276	272	295	299	288	294	265	269	288	-	294
La	107	112	120	158	171	162	147	146	144	170	166	164	165	186	184	185	180	164
Ka	273	259	245	265	292	275	262	243	291	-	303	273	275	291	268	286	285	278

Tab.30. Tagesprofil der Triglyceride nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Ne	109	94	102	118	140	149	144	131	124	123	121	109	125	133	123	135	131	-
St	175	165	169	182	211	234	228	211	240	-	265	267	274	266	262	261	-	249
Sc	218	195	193	210	224	205	198	187	198	175	178	170	211	233	231	243	260	261
Ba	172	140	133	126	168	176	170	122	120	125	121	123	126	121	180	125	125	109
Ge	-	233	236	249	269	267	246	244	264	251	250	245	257	262	-	268	260	287
La	76	75	82	134	112	104	94	90	136	155	131	132	155	149	153	133	134	153
Ka	394	350	368	418	404	386	350	348	374	418	398	394	424	442	492	470	478	468

Tab.31. Tagesprofil des Wachstumhormones (STH) nach 7-tägiger Diät

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Sc	1,0	2,5	0,5	1,0	1,0	2,0	2,0	1,5	0,5	1,5	1,5	1,0	3,5	0,5	4,0	0,5	0,5	0,5
Ba	0,5	1,0	1,0	-	1,0	1,5	1,5	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5	1,0	2,0	3,0	0,5	1,5	0,5
Ge	1,5	0,5	0,5	3,5	0,5	1,5	0,5	1,5	0,5	0,5	0,5	1,5	0,5	0,5	1,5	0,5	0,5	0,5
La	1,0	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5

Tab.32. Tagesprofil des Wachstumhormones (STH) nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 3x200 mg Ro8-9058

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Sc	1,5	0,5	1,0	19,5	1,0	1,0	1,5	15,0	6,0	3,5	4,0	3,0	0,5	0,5	10,5	2,5	0,5	0,5
Ba	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,5	1,5	2,0
Ge	-	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5	0,5	0,5	1,5
La	2,5	1,0	1,5	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Tab.33. Tagesprofil des Wachstumhormones (STH) nach 7-tägiger Vorbehandlung mit 50 + 25 mg Glibornurid

	07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Sc	1	1	1	2,5	2,0	1,5	1,5	1	2	1,5	1,5	2,5	-	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5
Ba	5,0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0	0,5	1,0	1,5	0,5	0,5	1,5	2,0	1,5	1,0	1,5	1,0
Ge	0,5	0,5	2,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	5,0	1,0	2,5	1,5	0,5	0,5	0,5	2,0	0,5	1,0
La	2,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	3,0	0,5	2,5	2,5	0,5	-

Tab.34. Signifikanzberechnungen : Vergleich mit Glibornurid behandelter Patienten gegenüber mit dem Pyrazolderivat Ro8-9058 behandelter Patienten (n = 10)

Glibornurid/Pyrazolderivat		07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Blutzucker	t	-	-	-	-	2,45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insulin	t	-	-	-	-	2,68	-	2,26	2,86	2,86	2,62	3,61	4,43	-	2,55	-	-	2,81	-
	p	-	-	-	-	0,05	-	0,05	0,02	0,02	0,05	0,01	0,002	-	0,05	-	-	0,05	-
NEFA	t	-	-	-	3,71	2,51	-	2,39	2,88	3,6	2,63	2,43	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	0,01	0,05	-	0,05	0,02	0,01	0,05	0,05	-	-	-	-	-	-	-
Laktat	t	-	-	-	3,41	3,42	3,67	2,71	3,78	-	-	-	3,28	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	0,01	0,01	0,01	0,05	0,01	-	-	-	0,01	-	-	-	-	-	-

Tab.35. Signifikanzberechnungen : Vergleich mit Glibornurid behandelter Patienten gegenüber mit dem Pyrazolderivat Ro8-9058 behandelter Patienten und gegenüber ohne Medikamenteneinnahme behandelter Patienten (n = 7)

		07,30	08,00	08,30	09,00	09,30	10.00	10,30	11,00	11,30	12,00	12,30	13,00	13,30	14,00	14,30	15,00	15,30	16.00
Glibornurid/Diät																			
Blutzucker	t	3,49	4,57	4,27	5,22	5,46	5,04	3,62	4,04	3,91	3,09	3,56	3,71	3,97	3,81	3,91	3,79	3,15	2,64
	p	0,02	0,01	0,01	0,002	-	0,01	0,02	0,01	0,01	0,05	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	-
Insulin	t	3,86	4,31	-	-	-	-	-	-	-	-	3,18	3,78	-	4,63	-	-	-	-
	p	0,02	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,01	-	0,01	-	-	-	-
NEFA	t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Laktat	t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pyrazolderivat/Diät																			
Blutzucker	t	3,82	4,06	3,18	3,48	3,47	2,72	2,85	3,93	3,60	2,95	3,45	3,74	2,75	3,16	3,65	3,50	3,06	2,23
	p	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,05	0,05	0,01	0,02	0,05	0,02	0,01	0,05	0,02	0,02	0,02	0,05	-
Insulin	t	3,63	3,27	2,63	3,12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	0,05	0,02	0,05	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NEFA	t	-	-	-	-	-	-	-	2,80	3,21	-	2,51	2,48	-	2,47	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	0,05	0,02	-	0,05	0,05	-	0,05	-	-	-	-
Laktat	t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glibornurid/Pyrazolderivat																			
Blutzucker	t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insulin	t	-	-	-	-	-	-	-	2,53	2,54	-	4,42	3,34	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	0,05	0,05	-	0,01	0,05	-	-	-	-	2,60	-
NEFA	t	-	-	2,71	2,88	-	-	-	3,42	3,64	-	-	2,64	3,16	-	-	-	0,05	-
	p	-	-	0,05	0,05	-	-	-	0,02	0,02	-	-	0,05	0,02	-	-	-	-	-
Laktat	t	-	-	-	-	2,45	2,67	-	3,13	-	-	-	2,50	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	0,05	0,05	-	0,05	-	-	-	0,05						

Tab.36. Signifikanzberechnungen : Vergleich mit dem Pyrazolderivat Ro8-9058 behandelter Patienten oder mit Glibornurid behandelter Patienten gegenüber mit der Kombination Ro8-9058 und Glibornurid behandelter Patienten (n = 6)

		07.30	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	15.30	16.00
Glibornurid/Glibornurid + Pyrazolderivat																			
Blutzucker	t	-	-	-	-	-	-	2,96	-	-	2,60	-	-	3,10	-	-	-	2,74	-
	p	-	-	-	-	-	-	0,05	-	-	0,05	-	-	0,05	-	-	-	0,05	-
Insulin	t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	3,45	2,84	4,93	3,16	3,46	-	-	-	-	-	-	-
NEFA	t	-	-	-	-	-	-	0,02	0,05	0,01	0,05	0,05	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Laktat	t	-	3,67	-	-	3,96	3,24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	0,05	-	-	0,02	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pyrazolderivat/Glibornurid + Pyrazolderivat																			
Blutzucker	t	-	-	-	-	-	3,13	-	-	-	-	2,71	2,63	2,58	2,64	3,20	2,34	2,67	-
	p	-	-	-	-	-	0,05	-	-	-	-	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	-
Insulin	t	-	3,05	4,54	3,17	4,08	-	8,36	4,41	2,69	4,03	4,10	2,87	-	-	-	-	-	-
	p	-	0,05	0,01	0,05	0,02	-	0,001	0,01	0,05	0,02	0,01	0,05	-	-	-	-	-	-
NEFA	t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Laktat	t	-	-	-	-	-	2,91	3,16	5,38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	0,05	0,05	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glibornurid/Pyrazolderivat																			
Blutzucker	t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insulin	t	-	-	-	-	2,86	-	3,31	5,23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	0,05	-	0,05	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NEFA	t	-	-	-	-	-	-	-	2,64	3,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	0,05	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Laktat	t	-	3,14	3,03	3,74	5,06	4,40	-	3,69	-	-	-	3,74	-	-	-	-	-	-
	p	-	0,05	0,05	0,02	0,01	0,01	-	0,02	-	-	-	0,02	-	-	-	-	-	-

LITERATURVERZEICHNIS

Althoff, P.-H.
Fassbinder, W.
Neubauer, M.
Koch, K.-M. &
Schöffling, K.
Hämodialyse bei der Behandlung der biguanid-induzierten Lactacidose.
Dtsch. med. Wschr. 103, 61-68 (1978)

Arzneimittelkom. der deutschen Ärzteschaft
Strenge Indikationsstellung bei Biguanidanwendung.
Dtsch. Ärztebl. 709 (1977)

Berger, M.
Halban, P.A.
Girardier, L.
Seydoux, J.
Offord, R.E. &
Renold, A.E.
Absorption kinetics of subcutaneously injected insulin. Evidence for degradation at the injection site.
Diabetologica 17, 97 (1979)

Bachmann, W.
Insulin plus Sulfonylharnstoff - eine (un)mögliche Kombination ?
Dtsch. med. Wschr. 107, 163-165 (1982)

Bachmann, W.
Orale Diabetestherapie: Möglichkeiten und Grenzen.
Internist 22, 204-210 (1981)

Berger, W.
88 schwere Hypoglykämiezwischenfälle unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen.
Internist 11, 436 (1971)

Berger, W.
Die intestinale Wirkung von Dimethylbiguanid.
Int. Biguanidsymposium Rimini (1968)

Bergmeyer, H.U.
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verl. Chemie 266 (1962)

Beringer, A.
Bänder, A.
Glaninger, J.
Mayrhofer, E.
Schnack, H.
Attempts Towards Oral Diabetes Therapy by Means of Inhibition of Lipolysis with 5-Methylpyrazol-3--carboxylic Acid.Horm. Metab.Res. (1970)

Beringer, A.
Bänder, A.
Mayrhofer, E.
Waldhäusl, W.
Orale Behandlung der Zuckerkrankheit mit lipolysehemmenden Substanzen.
2. Int. Donausymposium über Diabetes mellitus Budapest (1971)

Beyer, J.
Der gezielte therapeutische Ansatz von oralen Antidiabetika.
3. Int. Donausymposium über Diabetes mellitus Salzburg (1973)

Beyer, J.
Cordes, U.
Krall, H.
Sell, G.
Schöffling, K

Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen, I. Untersuchungen über die Wirkung von Tolbutamid und Glibornurid auf Blutzucker, nichtveresterte Fettsäuren, Glycerin, Lactat und Pyruvat beim pankreatektomierten, chronisch mit Insulin behandelten Hund.
Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 22, 2167-2172 (1972)

Beyer, J.
Cordes, U.
Sell, G.
Krall, H.
Schöffling, K.

Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen, II. Vergleich äquimolarer Konzentrationen von Tolbutamid, Glibornurid, Hydroxymethyltolbutamid, Carboxytolbutamid und Carboxyglycyclamid hinsichtlich ihrer zusätzlichen blutzuckersenkenden und antilipolytischen Wirkung bei vollständig pankreatektomierten, chronisch mit Insulin behandelten Hunden.
Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 22, 2172-2175 (1972)

Beyer, J.
Cordes, U.
Sell, G.
Schöffling, K.

Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen, III. Untersuchungen über die zusätzliche blutzuckersenkende und antilipolytische Wirkung von Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid bei vollständig pankreatektomierten, chronisch mit Insulin behandelten Hunden im akuten Versuch und nach Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoffen bei Verwendung niedriger Sulfonylharnstoffdosen.
Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 22, 2176-2178 (1972)

Beyer, J.
Gather, W.
Schöffling, K.

Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen, IV. Steigerung der Insulinwirkung durch Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid in vitro.
Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 22, 2179-2182 (1972)

Bibergeil, H. (Hrsg.)

Diabetes mellitus.
Jena, 2. Aufl. (1978)

Bibergeil, H.
Michaelis, D.
Zander, E.
Wulfert, P.
Iutzi, E.

Inhibition of Lipolysis with 5-Methylpyrazol-3-carboxylic Acid and its Influence on Insulin Efficiency in Carbohydrate Metabolism. in Diabetes. VII. Congr. of Intern. Diabetes Federation Buenos Aires (1970)

Biro, L.
Panyasz, T.
Koyacs, M.B.
Bajor, M.
Die Wirkung des Phenethylbiguanids auf die Glukoseresorption.
Klin. Wschr. 39, 760 (1961)

Bittner, D.
Mc Cleary, M.
The Cupric-phenanthroline Chelat in the Determination of Monosaccharides in whole Blood.
Am. J. Clin. Path. Xl 423 (1963)

Bizzi, A.
Veneroni, E.
Garattini, S.
Lovering of Plasma Triglycerides as a Result of Decreased Fatty Acid Mobilsation.
J. Pharm. Pharmac. (1966)

Bolzano, K.
Biguanide: Gründe für die Rücknahme von Präparaten und verbleibende Indikationen.
Acta Med. Austriaca 4, 85-88 (1978)

Brown, M.F.
Ultra-micro Sugar Determinations Using 2, 9-dimethyl-1, 10-phenanthroline Hydrochlorid (Neocuproine).
Diabetes 10, 60-62 (1961)

Carlson, L.A.
Havel, R.J.
Ekelund, L.-G.
Holmgren, A.
Effect of Nicotinic Acid on the Turnover Rate and Oxidation of the Free Fatty Acids of Plasma in Man during Exercise.
Metabolism, Vol 12, 837 (1963)

Carlson, L.A.
Orö, L.
The Effect of Nicotinic Acid on the Plasma Free Fatty Acids. Demonstration of a Metabolic Type of Sympathicolysis.
Acta Med. Scand. 172:641 (1962)

Caspary, F.
Neues therapeutisches Prinzip in der Behandlung des Diabetes mellitus: α-Glucosidaseinhibition durch Acarbose.
Inn. Med. 9, 69-71 (1982)

Cornfield, J.
The university group diabetes program. A further statistical analysis of the mortality findings.
Am. J. Med. Ass. 217, 1676 (1971)

Cüppers, H.J.
Berger, M.
Berchtold, P.
Starke, A. &
Zimmermann, H.
Steigerung der Absorbtion subcutan injizierten Insulins durch Änderung der Hautdurchblutung.
14. Kongreß der Deutschen Diabetesgesellschaft, Freiburg (1979)

Czyzyk, A.
Lawecki, J.
Sadowski, J.
Panikowska, I.
Szezepanik, Z.
Effect of Biguanides on Intestinal Absorption of Glucose.
Diabetes 17, 492 (1968)

Documenta Geigy — Wissensch. Tab. 7.Aufl. Basel (1968)

Dole, V.P.
Meinertz, H. — Microdetermination of Long-Chain Fatty Acids in Plasma and Tissues.
J. Bil. Chem. 235, 2595-2599 (1960)

Eastwood, G.R.
Kellett, D.N. — Some Effects of 3-Chlorisoxazole--5-Carboxylic Acid on Lipid and Carbohydrate Metabolism.
Biochem. Pharmacol. 18, 569 (1969)

Elze, W. — Einfluß des ∝-Amylase-Inhibitors Bay e 4609 auf Blutglucose und Insulintagesprofile von Diabetikern unter Diabetes-Diät und mono- und disaccharidarmer Diät.
Diss. Düsseldorf (1977)

Federlin, K. — Immunprobleme beim Diabetes mellitus.
Wiener Med. Wschr. 129, 661-665 (1979)

Feinstein, A.R. — Daten weggelassen, manipuliert und verfälscht (UGRDP-Studie).
Med. Trib. 11, Nr. 17, S 16 (1976)

Feldman, J.M.,MD
Lebovitz, H.D., MD
Durham, NC — Appraisal of the Extrapancreatic Actions of Sulfonylureas
Arch. Intern. Med./Vol 123, 314-321 (1969)

Finck, H.D. — Vergleichende Untersuchungen mit dem oralen Antidiabetikum Glibenclamid und tolbutamidähnlichen Sulfonamidderivaten bei der ambulanten Therapie von Altersdiabetikern.
Diss. Düsseldorf (1979)

Förster, H. — Die Bedeutung der Laktat-Acidose als mögliche Nebenwirkung bei Biguanid-Therapie.
Fortschr. Med. 94, 2065-2071 (1976)

Förster, H. — Das Krankheitsbild Lactat-Acidose.
Fortschr. Med. 95, 1513-1516 (1977)

Franke, H.
Fuchs, J. — Ein neues antidiabetisches Prinzip.
Dtsch. med. Wschr. 80, 1449-1452 (1955)

Fröhlich, W.D.
Becker, J. — Forschungsstatistik.
Bonn, 6. Auf. (1972)

Fuchs, G. — Mathematik für Mediziner und Biologen.
Berlin (1969)

Füsgen, I.
Summa, J.D. — Orale Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffderivate und ihre Problematik in der Therapie.
Z. Gerontologie 13, 45-51 (1980)

Gerritsen, G.
Dulin, W.E.
Development of Tachyphylaxis to the Antilipolytic, Hypoglycemic Agent, 5-Methylpyrazol-3-carboxylic Acid, U-19425.
Proc.Soc. exp. Biol. Med. (1967)

Gerritsen, G.
Dulin, W.E.
The Effect of 5-Methylpyrazol-3-Carboxylic Acid on Carbohydrate and Free Fatty Acid Metabolism.
J. Pharmacol. Exp. Therap. (1965)

Goldner, M.G.
Knatterud, G.L. &
Prout, T.E.
Effects of hypoglycemic agents on vascular complcations with adult--onset diabetes. III. Clinical implications of UGDP results.
Am. J. Med. Ass. 218, 1400 (1971)

Grimm, H.
Veränderungen von Blutzucker, Serumkonzentrationen von Insulin, freien Fettsäuren, Triglyzerid und Blutlaktat im Tagesprofil bei Stoffwechselgesunden unter Diphenylpyrollinpyrazolcarbonsäureamid (Ro 8-9058)
Diss. Frankfurt (1983)

Gunderson, K.
Demissianos, H.V.
The Effect of 5-Methylpyrazole-3--Carboxylic Acid and Nicotinic Acid on Free Fatty Acids, Triglycerides and Cholesterol in Man, in: Holmes, Careson, Paoletti, Drugs Affecting Lipid Metabolism, Vol. 4, 213, New York (1969)

Gurian, H.
Adlersberg, D.
The Effect of Large Doses of Nicotinic Acid on Circulating Lipids and Carbohydrate Tolerance.
Am. J. Med. Sci. 237, 12-22 (1959)

Hales, C.N.
Randle, P.J.
Immunoassay of Insulin with Insulin-antibody Precipitate.
Biochem. J. 88 (1963)

Haller, H.
Hanefeld, M. &
Leonhardt, W.
Moderne Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffderivaten.
Z. ärztl. Fortbil. 73, 482-487 (1979)

Happ, J.
Beyer, J.
Nest, E.
Fröhlich, A.
Althoff, P.
Schwedes, U.
Schöffling, K.
Blutzucker, Seruminsulin, unveresterte Fettsäuren und Wachstumshormon im Tagesprofil bei Erwachsenendiabetikern und Monotherapie mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen.
8. Kongr. Dtsch.-Diabetes-Ges., München (1973)

Haslbeck, M.
Wittmann, P.
Bachmann, W.
Mehnert, H.
Verlauf, Therapie und diagnost. Probleme bei Diabetikern mit Laktazidose nach Biguanidbehandlung.
Infusionstherapie 5, 8 (1978)

Haslbeck, M. — Orale Diabetestherapie: Wann, womit, wie lange ?
Med. Welt 31, 911 - 915 (1980)

Haslbeck, M. — Orale Diabetestherapie: Wann, womit, wie lange ?
Med. Welt Bd. 31/Heft 24 (1980)

Hasselblatt, A. — Orale Antidiabetika.
Deutsches Ärzteblatt 50, 3031 - 3035 (1978)

Haupt, E. — Blutzuckersenkende Sulfonamide.
Weinheim (1977)

Haupt, E.
Beyer, J.
Schöffling, K. — Blutzucker, Seruminsulin, unveresterte Fettsäuren und Wachstumshormon im Tagesprofil bei Erwachsenendiabetikern unter Monotherpaie mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen.
Dtsch. med. Wschr. 99, 385-388 (1974)

Hepp, K.D. — Insulinwirkung: Rezeptorbindung und Signalübertragung.
Med. Klin. 75, 276-287 (1980)

Hepp, K.D. — Zur Pathogenese des Diabetes mellitus.
Internist 22, 183-186 (1981)

Irsigler, K.
Kritz, H.
Regal, H.
Kaspar, L. — Biguanid-indizierte und Biguanid-assoziierte Laktazidose.
Wiener klin. Wschr. 91, 59-65 (1979)

Jörgens, V.
Berchtold, P.
Berger, M. — Therapie des insulinbedürftigen Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 104, 1796-1799 (1979)

Kessler
Lederer — Automation in Analytical Chemistry, ed. L.T. Skeggs.
New York 341-344

Kolenda, K.D.
Grille, W.
Johnsen, K. — Arzneimittelwechselwirkungen bei der Therapie mit Tolbutamid.
Med. Klin. 74, 1914-1922 (1979)

Kreisberg, R.A.
Pennington, L.F.
Boshell, B.R. — Lactate turnover and Gluconeogenesis in Normal and Obese Humans. Effect of Starvation.
Diabetes 19, 53-63, a (1970)

Kreisberg, R.A.
Pennington, L.F.
Boshell, B.R. — Lactate turnover and Gluconeogenesis in obesity. Effect of phenformin.
Diabetes 19, 64-69, b (1970)

Kühn, H.A.
Schirmeister, J.
(Hrsg.) — Innere Medizin.
Berlin (1982)

Kupiecki, F.P.
Marshall, N.B.
Effects of 5-Methylpyrazole-3-Carboxylic Acid (U-19425) and Nicotinic Acid on Lipolysis in vitro and in vivo and on Cyclic-3,5-AMP Pnosphodiesterase.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 160, 166 (1968)

Kupiecki, F.P.
Marshall, N.B.
Effects of 5-Methylpyrazole-3-Carboxylic Acid (U-19425) and Nicotinic Acid on Lipolysis in vitro and in vivo and on Cyclic-3,5-AMP Phosphodiesterase.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 160 (1968)

Kupiecki, F.P.
Schneider, D.J.
In Abstracts: Third International Congress of Endocrinology. C.Gual, editor.
Excerpta Medica Foundation 157, 137 (1968)

Lang, P.D.
Wahl, P.
Hasslacher, C.
Vollmar, J.
Die Wirkung der Methylpyrazolcarbonsäure auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel von Patienten mit Diabetes mellitus.
Arzneim.-Forsch. 25, No.1, 117 (1975)

Lebovitz, H.E.
Feinglos, M.N.
Sulfonylurea drugs: mechamism of antidiabetic action and therapeutic usefulness.
Diabetes Care 1, 189 (1978)

Leon, L.P.
Rush, R.L.
Turrell, J.
Advances in Automated Analysis.
Technicon International Congress (1970)

Lisch, H.J.
Sailer, S.
Braunsteiner, H.
Die Wirkung von Biguaniden auf die Insulinempfindlichkeit von Altersdiabetikern.
Wiener klin. Wschr. 92, 266-269 (1980)

Loubatieres, A.
Etude physiologique et pharmacodynamique de certain dérivés Sulfamidés hypoglycémiants.
Arch. Int. Physiol. 54, 174 (1946)

Luft, D.
Schmülling, M.
Eggstein, M.
Lactic Acidosis in Biguanid-Treated Diabetics. A Review of 330 Cases.
Diabetologica 14, 75 (1978)

Marche, J.
Delbarre, F.
Action de lámide et de l'acide nicotiniques sur la glycémie de l'homme.
Compt. Rend. Soc. Biol. 153 (1943)

Meade, R.C.
Klitgaard, H.M.
A Simplified Method of Immunoassay of Human Serum Insulin.
J. nuc. Med. 3 (1962)

Mehnert, H.
Förster, H.
Stoffwechselkrankheiten.
Thieme (1975)

Melani, F.
Ditschuneit, H.
Bartelt, K.M.
Friedrich, H.
Pfeiffer, E.F.
Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut.
Klin. Wschr. 43 (1965)

Neumann, J.
Michaelis, D.
Bibergeil, H.
Wulfert, P.
Verhalten der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselparameter sowie der 11-Hydroxykortikoide bei insulinpflichtigen Diabetikern unter Langzeitbehandlung von 5-Methylpyrazol--3-Karbonsäure (MPC).
Dtsch. Ges.wesen 27, Heft 21, 972 (1972)

Neuwahl, F.J.
Action on Nicotinic Acid on Carbohydrate Metabolism.
Lancet II 348 (1943)

Parsons, W.B.
Treatement of Hypercholesterinaemia bei Nicotinic Acid: Progress Report with Review of Studies Regarding Mechanism of Acting.
Arch. Intern. Med. 107, a (1961)

Parsons, W.B.
Studies of Nicotinic Acid Use in Hypercholesterinaemia.
Arch. Intern. Med. 107, b (1961)

Pereira, J.N.
The Plasma Free Fatty Acid Rebound Induced by Nicotinic Acid.
J. Lipid Res. 8, 239-244 (1967)

Peterson, M.J.
Hillman, C.C.
Ashmore, J.
Nicotinic Acid: Studies on the Mechanism of its Antilipolytic Action.
Mol. Pharmacol. 4 (1968)

Petrides, P.
Weiss, L.
Löffler, G.
Wieland, O.H.
Diabetes mellitus.
München, 4. Aufl. (1981)

Petzoldt, R.
Haupt, E.
Schwedes, U.
α-Glucosidasehemmung in der Diabetestherapie.
Inn. Med. 9, 159-165 (1982)

Pollack, H.
Nicotinic Acid and Diabetes.
Diabetes 11, 144 (1962)

Randle, P.J.
Carbohdrate Metabolism and Lipid Storage and Breakedown in Diabetes.
Diabetologia 2 (1966)

Randle, P.J.
Garland, P.B.
Hales, C.N.
Neweshome, E.A.
The Glucose Fatty Acid Cycle and Diabetes Mellitus. Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology. Vo. 15 Diabetes Mellitus (1964)

Root, M.A.
Ashmore, J.
The Hypoglycemic Activity of Nicotinic Acid in Rats. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 248, 117 ff (1964)

Sailer, D.
Ganawal, S.
Berg, G.
Serumlactatspiegel bei biguanidbehandelten Diabetikern in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Med. Klin. 74, 318-324 (1979)

Sauer, H.
Insulintherapie heute. Akt.endokrin. 1, 19-30 (1980)

Schäfer, G.
Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide aus biochemischer Sicht. in: Mehnert, H. & Standl, E. (Hrsg.) Metformintherapie 1980. Stuttgart 1 - 14 (1980)

Schöffling, K.
Orale Diabetestherapie 1980. Akt.endokrin. 1, 3-18 (1980)

Searle, G.L.
Gulli, R.
Cavalieri, R.R.
Effect of phenformin in nondiabetic humans, Estimation of glucose turnover rate and cori cycle activity. Metabolism 18, 148-154 (1969)

Siegenthaler, W. (Hrsg.)
Klinische Pathophysiologie. Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

Smith, D.L.
Wagner, J.G.
Gerritsen, G.
Absorption, Metabolism and Excretion of 5-Methylpyrazol-3-carboxylic Acid in the Rat, Dog and Human. J. Pharm. Sci. 56, 1150 (1967)

Söling, H.D.
Werchau, H.
Creutzfeldt, W.
Untersuchungen zur Stoffwechselwirkung von blutzuckersenkenden Biguaniden bei versch. Tierspezies. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 244 (1963)

Standl, E.
Mehnert, H.
Indikationen und Kontraindikationen der Therapie mit Metformin. in: Mehnert, H. & Standl, E. (Hrsg.) Metformintherapie 1980. Stuttgart 65-73 (1980)

Steinle, D.
Der Einfluß von Sulfonylharnstoffen auf die Biosynthese und Sekretion von (Pro-) Insulin an isolierten Langerhansschen Inseln von Ratten. Diss. Ulm (1976)

Susanto, A.B. — Tagesprofile von Blutglukose, Serum-insulin, Serumtriglyzeriden sowie Plasmaglucagon bei übergewichtigen Diabetikern sowie adipösen Stoff-wechselgesunden mit und ohne Hemmung der Stärkedigestion durch Bay e 4609 und Buformin. Diss. Düsseldorf (1976)

Traumann, K.J.; Hösl, W.; Grom, E.; Wittemann, G. — Kombination von Insulin und Sulfonyl-harnstoffen bei der Therapie des Diabetes mellitus vom Erwachsenen-Typ. Dtsch. med. Wschr. 107, 180-184 (1982)

Vossschulte, K.; Lasch, H.G.; Heinrich, F. (Hrsg.) — Innere Medizin und Chirurgie. Stuttgart (1981)

Walter-Sack, I.; Wolfram, G.; Zöllner, N. — Diabetesbehandlung ohne Biguanide. Münch. med. Wschr. 121, 1109-1112 (1979)

Weber, E. — Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler und Mediziner. Fischer, Jena (1964)

Wicklmayr, M.; Dietze, G.; Mehnert, H. — Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Pharmakologie der Biguanide. in: Mehnert, E. & Standl, E. (Hrsg.) Metformintherapie 1980. Stuttgart 15-24, (1980)

Williamson, J.R.; Walker, R.S.; Renold, A.E. — Metabolic Effects of Phenethylbiguanide (DBI) on the Isolated Rat Heart. Metabolism 12 (1963)

Yalow, R.S.; Berson, S.A. — Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man. J. Clin. Invest 39 (1960)

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

TAGESPROFILE VON BLUTZUCKER, INSULIN, FREIEN FETTSÄUREN, CHOLESTERIN UND TRIGLYZERIDEN IM SERUM, BLUTLAKTAT UND SERUMWACHSTUMSHORMON BEI ERWACHSENENDIABETIKERN UNTER BEHANDLUNG MIT DEM PYRAZOLDERIVAT Ro 8-9058

im Zentrum der Inneren Medizin, Abteilung für Endokrinologie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Schöffling mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. J. Beyer und von Herrn Prof. Dr. med. J. Happ ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 21. Juli 1983

W. Pünchera

LEBENSLAUF

17.06.48	geboren in Berlin-Weißensee als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Harald Pünchera und seiner Ehefrau Hannelore, geb. Schwarz.
01.09.55 - 18.06.70	Besuch der 5. Volksschule in Berlin-Weißensee, der Volksschule in Duisburg-Meiderich, des Max-Planck-Gymnasiums in Duisburg-Meiderich, des Steinbart-Gymnasiums in Duisburg, des math.-naturw. Gymnasiums Dinslaken und des math.-naturw. Gymnasiums Schloß Hagerhof in Bad Honnef/Rhein mit Erlangung des Zeugnisses der Reife.
26.06.70 - 31.03.71	Tätigkeit in der Krankenpflege im St. Johannes Hospital Duisburg.
Sommersemester 1971	Beginn des Studiums der Humanmedizin in Frankfurt.
24.03.72	Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Frankfurt.
06.10.73	Ärztliche Vorprüfung an der Universität Frankfurt.
02.08.74	Eheschließung mit Gisela Vieback.
Ab Wintersemester 1974	Fortführung des Studiums der Medizin an der Universität Düsseldorf.
20.07.77	Medizinisches Staatsexamen in Düsseldorf.
01.09.78 - 31.08.79	Medizinalassistentenzeit an der Universitätsklinik Düsseldorf und am Städt. Krankenhaus Düsseldorf-Benrath.
01.09.78 - 30.04.79	Assistenzarzt in der Anästhesieabteilung des Krankenhauses Benrath.
01.05.79 - 30.06.81	Assistenzarzt in der Inneren Abteilung am St. Martinus Krankenhaus in Langenfeld.
ab 01.07.81	Assistenzarzt in der Inneren Medizin am St. Josef Krankenhaus in Haan/Rhld..

W. Pünchera

Herrn Prof. Dr. med. K. Schöffling danke ich für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Beyer und Herrn Prof. Dr. med. J. Happ für seine Unterstützung bei der Lösung zahlreicher Probleme im Rahmen meiner Arbeit.

Auch für die Hilfe der medizinisch-technischen Assistentinnen des Endokrinologischen Labors der Universität Frankfurt möchte ich mich bedanken.